Postverlagsort Berlin

ZEITSCHRIFT
FÜR
KINDERHEILKUNDE

BEGRÜNDET VON
H. FINKENSTEIN · L. LANGSTEIN · M. v. PFAUNDLER
C. v. PIRQUET · B. SALGE

HERAUSGEGEBEN VON

PH. BAMBERGER, HEIDELBERG
C. BENNHOLDT-THOMSEN, KÖLN
R. DEGKWITZ, NEW YORK
W. KELLER, FREIBURG I. BR.
H. KLEINSCHMIDT, HONNEF/RH.
H. RIETSCHEL, WÜRZBURG
E. ROMINGER, FREIBURG I. BR.
B. DE RUDDER, FRANKFURT A. M.
A. WISKOTT, MÜNCHEN

85. BAND, 5. HEFT
MIT 52 TEXTABBILDUNGEN
(ABGESCHLOSSEN AM 27. JULI 1961)

SPRINGER-VERLAG
BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG
1961

Z. Kinderheilk.

Preis DM 27,60

Zeitschrift für Kinderheilkunde

Begründet 1910. Herausgegeben von H. Finkelstein, E. Freudenberg, L. Langstein M. v. Pfaundler, C. v. Pirquet, B. Salge, B. de Rudder, W. Keller, R. Degkwitz, E. Rominger u. a. Berlin, Springer.

Die Zeitschrift erscheint nach Maßgabe des eingehenden Materials zur Ermöglichung rascher Veröffentlichung zwanglos in einzeln berechneten Heften, die zu Bänden vereinigt werden.

Manuskripte nehmen entgegen:

Professor *Dr. C. Bennholdt-Thomsen*, Köln, Universitätskinderklinik,

Professor *Dr. Dr. h. c. E. Rominger*, Freiburg i. Br., Bergleweg 4,

Professor *Dr. B. de Rudder*, Frankfurt a. M.-Süd 10, Ludwig-Rehn-Str. 14.

Der Autor erhält einen Unkostenersatz von DM 20,— für den 16seitigen Druckbogen jedoch im Höchstfalle DM 60,— für die Arbeit.

Grundsätzlich dürfen nur Arbeiten eingereicht werden, die vorher weder im Inland noch im Ausland veröffentlicht worden sind. Der Autor verpflichtet sich, sie auch nachträglich nicht an anderer Stelle zu publizieren. Mit der Annahme des Manuskriptes und seiner Veröffentlichung durch den Verlag geht das Verlagsrecht für alle Sprachen und Länder einschließlich des Rechts der photomechanischen Wiedergabe oder einer sonstigen Vervielfältigung an den Verlag über. Jedoch wird gewerblichen Unternehmen für den innerbetrieblichen Gebrauch nach Maßgabe des zwischen dem Börsenverein des Deutschen Buchhandels e. V. und dem Bundesverband der Deutschen Industrie abgeschlossenen Rahmenabkommens die Anfertigung einer photomechanischen Vervielfältigung gestattet. Wenn für diese Zeitschrift kein Pauschalabkommen mit dem Verlag vereinbart worden ist, ist eine Wertmarke im Betrage von DM 0,30 pro Seite zu verwenden. *Der Verlag läßt diese Beträge den Autorenverbänden zufließen.*

Die Mitarbeiter erhalten von ihrer Arbeit zusammen 40 Sonderdrucke unentgeltlich.

Bei Arbeiten aus Instituten, Kliniken usw. ist eine Erklärung des Direktors oder eines Abteilungsleiters beizufügen, daß er mit der Publikation der Arbeit aus dem Institut bzw. der Abteilung einverstanden ist und den Verfasser auf die Aufnahmebedingungen aufmerksam gemacht hat.

Im Interesse der unbedingt gebotenen Sparsamkeit wollen die Herren Verfasser auf knappste Fassung ihrer Arbeiten und Beschränkung des Abbildungsmaterials auf das unbedingt erforderliche Maß bedacht sein.

Springer-Verlag

Heidelberg 1
Postfach 3027
Fernsprecher 27901
Fernschreiber 04-61723

Berlin-Wilmersdorf
Heidelberger Platz 3
Fernsprecher 830301
Fernschreiber 01-83319

85. Band — 5. Heft

Inhaltsverzeichnis

Seite

Matthes, A., Die psychomotorische Epilepsie im Kindesalter. I. Mitteilung. Mit 5 Textabbildungen 455

Matthes, A., Die psychomotorische Epilepsie im Kindesalter. II. Mitteilung. Mit 11 Textabbildungen 472

Damerow, R., Über die thrombocytären Autosensibilisierungen. Mit 1 Textabbildung 493

Spranger, J., Untersuchungsergebnisse über Polymyxin B in vivo und in vitro. I. Über die klinische Wirksamkeit von Polymyxin B bei der Behandlung von Säuglings-Enteritiden durch Escherichia coli O127:B8. Mit 5 Textabbildungen 505

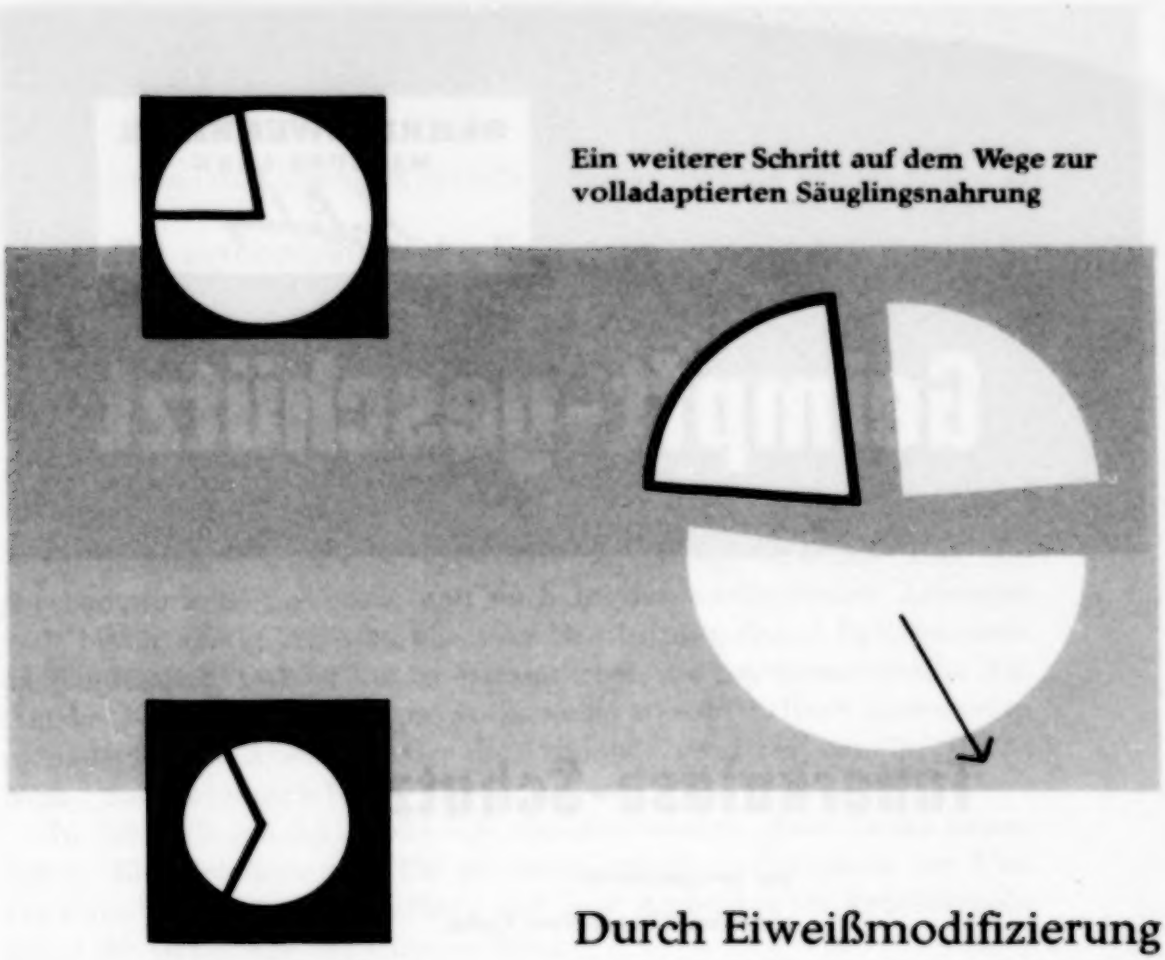
Spranger, J., u. R. Mebold, Untersuchungsergebnisse über Polymyxin B in vivo und in vitro. II. Interferenz ungesättigter Fettsäuren mit der Wirkung von Polymyxin B, unter besonderer Berücksichtigung des enteropathogenen E. Coli O127:B8 518

Krepler, P., Zur diätetischen Dyspepsieprophylaxe. Mit 11 Textabbildungen 525

Jochmus, I., u. H. Jochmus, Zum Krankheitsbild der tuberösen Sklerose. Psychopathologische und ophthalmologische Beobachtungen. Mit 14 Textabbildungen 543

Gutheil, H., u. K. Bachmann, Zur Ätiologie angeborener Herzfehler. Mitteilung einer Beobachtung über gehäuftes Vorkommen von angeborenen Herzfehlern in einer Familie. Mit 5 Textabbildungen 569

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, daß solche Namen im Sinn der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.



Ein weiterer Schritt auf dem Wege zur volladaptierten Säuglingsnahrung

Durch Eiweißmodifizierung

bessere Anpassung an die Muttermilch

Der Wachstumsgeschwindigkeit des Kalbes entsprechend, enthält Kuhmilch *dreimal* so viel Kasein wie Frauenmilch. Diese grundverschiedene Eiweißzusammensetzung macht die Kuhmilch für den menschlichen Säugling nur bedingt geeignet. Erst bei der HUMANA-Herstellung wird der Überschuß an schwerverdaulichem Kasein abgetrennt und durch Anreicherung mit hochwertigem Lactalbumin und Lactoglobulin eine frauenmilch-adäquate, quantitative und qualitative Korrelation der Eiweißkomponenten erreicht. Die aus der Kasein- und Kalziumreduktion resultierende leichte Eiweißverdaulichkeit von HUMANA wird durch eine zusätzliche *Fermentbehandlung* der Proteine frauenmilchgleich. Diese spezielle Eiweiß-Präparation erklärt die optimale Verträglichkeit von HUMANA – selbst bei Frühgeborenen an der unteren Grenze der Lebensfähigkeit.

Humana

Der Muttermilch getreulich nachgebildet

	Kuhmilch	Frauenmilch	HUMANA
Gesamt-Eiweiß	3,4%	0,8–2%	1,7%
davon Albumin + Globulin	0,6%	0,4–1,1%	0,8%
Kasein	2,8%	0,4–0,9%	0,9%

Die hier angegebenen Zahlen stellen Mittelwerte dar.

Zeitschrift für Kinderheilkunde

Begründet 1910. Herausgegeben von H. Finkelstein, E. Freudenberg, L. Langstein M. v. Pfaundler, C. v. Pirquet, B. Salge, B. de Rudder, W. Keller, R. Degkwitz, E. Rominger u. a. Berlin, Springer.

Die Zeitschrift erscheint nach Maßgabe des eingehenden Materials zur Ermöglichung rascher Veröffentlichung zwanglos in einzeln berechneten Heften, die zu Bänden vereinigt werden.

Manuskripte nehmen entgegen:

Professor *Dr. C. Bennholdt-Thomsen*, Köln, Universitätskinderklinik,

Professor *Dr. Dr. h. c. E. Rominger*, Freiburg i. Br., Bergleweg 4,

Professor *Dr. B. de Rudder*, Frankfurt a. M.-Süd 10, Ludwig-Rehn-Str. 14.

Der Autor erhält einen Unkostenersatz von DM 20,— für den 16seitigen Druckbogen jedoch im Höchstfalle DM 60,— für die Arbeit.

Grundsätzlich dürfen nur Arbeiten eingereicht werden, die vorher weder im Inland noch im Ausland veröffentlicht worden sind. Der Autor verpflichtet sich, sie auch nachträglich nicht an anderer Stelle zu publizieren. Mit der Annahme des Manuskriptes und seiner Veröffentlichung durch den Verlag geht das Verlagsrecht für alle Sprachen und Länder einschließlich des Rechts der photomechanischen Wiedergabe oder einer sonstigen Vervielfältigung an den Verlag über. Jedoch wird gewerblichen Unternehmen für den innerbetrieblichen Gebrauch nach Maßgabe des zwischen dem Börsenverein des Deutschen Buchhandels e. V. und dem Bundesverband der Deutschen Industrie abgeschlossenen Rahmenabkommens die Anfertigung einer photomechanischen Vervielfältigung gestattet. Wenn für diese Zeitschrift kein Pauschalabkommen mit dem Verlag vereinbart worden ist, ist eine Wertmarke im Betrage von DM 0,30 pro Seite zu verwenden. *Der Verlag läßt diese Beträge den Autorenverbänden zufließen.*

Die Mitarbeiter erhalten von ihrer Arbeit zusammen 40 Sonderdrucke unentgeltlich.

Bei Arbeiten aus Instituten, Kliniken usw. ist eine Erklärung des Direktors oder eines Abteilungsleiters beizufügen, daß er mit der Publikation der Arbeit aus dem Institut bzw. der Abteilung einverstanden ist und den Verfasser auf die Aufnahmebedingungen aufmerksam gemacht hat.

Im Interesse der unbedingt gebotenen Sparsamkeit wollen die Herren Verfasser auf knappste Fassung ihrer Arbeiten und Beschränkung des Abbildungsmaterials auf das unbedingt erforderliche Maß bedacht sein.

Springer-Verlag

Heidelberg 1
Postfach 3027
Fernsprecher 27901
Fernschreiber 04-61723

Berlin-Wilmersdorf
Heidelberger Platz 3
Fernsprecher 830301
Fernschreiber 01-83319

85. Band

Inhaltsverzeichnis

5. Heft

Seite

Matthes, A., Die psychomotorische Epilepsie im Kindesalter. I. Mitteilung. Mit 5 Textabbildungen 455

Matthes, A., Die psychomotorische Epilepsie im Kindesalter. II. Mitteilung. Mit 11 Textabbildungen 472

Damerow, R., Über die thrombocytären Autosensibilisierungen. Mit 1 Textabbildung 493

Spranger, J., Untersuchungsergebnisse über Polymyxin B in vivo und in vitro. I. Über die klinische Wirksamkeit von Polymyxin B bei der Behandlung von Säuglings-Enteritiden durch Escherichia coli O127:B8. Mit 5 Textabbildungen 505

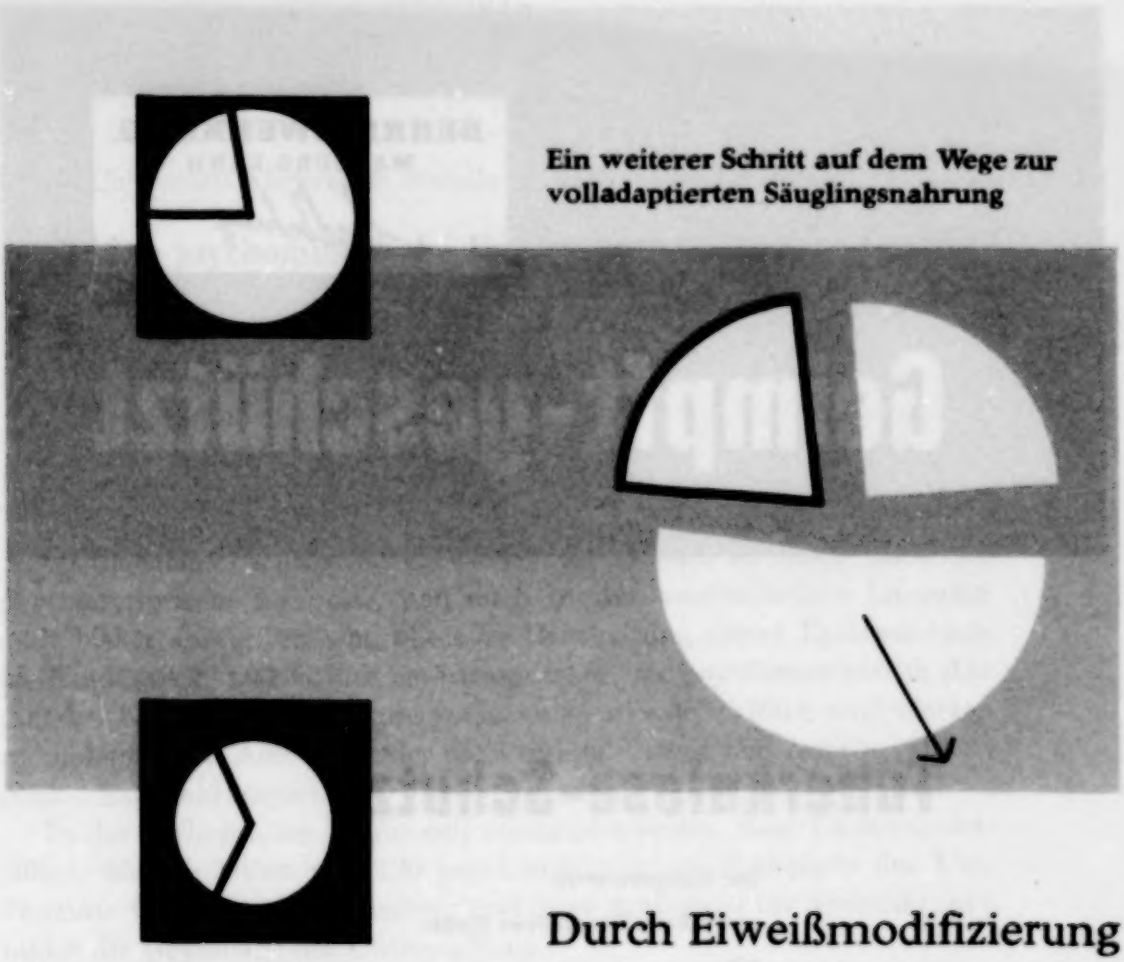
Spranger, J., u. R. Mebold, Untersuchungsergebnisse über Polymyxin B in vivo und in vitro. II. Interferenz ungesättigter Fettsäuren mit der Wirkung von Polymyxin B, unter besonderer Berücksichtigung des enteropathogenen E. Coli O127:B8 518

Krepler, P., Zur diätetischen Dyspepsieprophylaxe. Mit 11 Textabbildungen 525

Jochmus, I., u. H. Jochmus, Zum Krankheitsbild der tuberösen Sklerose. Psychopathologische und ophthalmologische Beobachtungen. Mit 14 Textabbildungen 543

Gutheil, H., u. K. Bachmann, Zur Ätiologie angeborener Herzfehler. Mitteilung einer Beobachtung über gehäuftes Vorkommen von angeborenen Herzfehlern in einer Familie. Mit 5 Textabbildungen 569

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, daß solche Namen im Sinn der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.



Ein weiterer Schritt auf dem Wege zur volladaptierten Säuglingsnahrung

Durch Eiweißmodifizierung

bessere Anpassung an die Muttermilch

Der Wachstumsgeschwindigkeit des Kalbes entsprechend, enthält Kuhmilch *dreimal* so viel Kasein wie Frauenmilch. Diese grundverschiedene Eiweißzusammensetzung macht die Kuhmilch für den menschlichen Säugling nur bedingt geeignet. Erst bei der HUMANA-Herstellung wird der Überschuß an schwerverdaulichem Kasein abgetrennt und durch Anreicherung mit hochwertigem Lactalbumin und Lactoglobulin eine frauenmilch-adäquate, quantitative und qualitative Korrelation der Eiweißkomponenten erreicht. Die aus der Kasein- und Kalziumreduktion resultierende leichte Eiweißverdaulichkeit von HUMANA wird durch eine zusätzliche *Fermentbehandlung* der Proteine frauenmilchgleich. Diese spezielle Eiweiß-Präparation erklärt die optimale Verträglichkeit von HUMANA – selbst bei Frühgeborenen an der unteren Grenze der Lebensfähigkeit.

Humana

Der Muttermilch getreulich nachgebildet

	Kuhmilch	Frauenmilch	HUMANA
Gesamt-Eiweiß	3,4%	0,8–2%	1,7%
davon Albumin + Globulin	0,6%	0,4–1,1%	0,8%
Kasein	2,8%	0,4–0,9%	0,9%

Die hier angegebenen Zahlen stellen Mittelwerte dar.

BEHRINGWERKE AG.
MARBURG-LAHN
E. v. Behring

Geimpft-geschützt

MH 39 e

Tuberkulose-Schutz

der Neugeborenen
und tuberkulinnegativen Kinder
mit

BCG-Impfstoff »Behringwerke«

millionenfach bewährt

gut verträglich

Handelsformen
BCG-Trockenimpfstoff Behringwerke
Packung für 1 ml + 1 Amp. physiolog. NaCl-Lösung
Packung für 5 ml + 1 Amp. physiolog. NaCl-Lösung
BCG-Impfstoff Behringwerke
für die Punktiermethode nach Rosenthal
Flasche mit 1 ml

FARBWERKE HOECHST AG vormals Meister Lucius & Brüning FRANKFURT (M)-HOECHST
Abteilung »Behring-Präparate«

Zeitschrift für Kinderheilkunde 85, 455—471 (1961)

Aus der Universitäts-Kinderklinik Heidelberg (Direktor: Prof. Dr. Ph. Bamberger)

Die psychomotorische Epilepsie im Kindesalter

I. Mitteilung

Von

Ansgar Matthes

Mit 5 Textabbildungen

(Eingegangen am 17. März 1961)

Im deutschen Schrifttum existieren nur wenige Arbeiten über die psychomotorische Epilepsie, und auch in der ausländischen Literatur fehlt bisher eine gründliche klinische Bearbeitung dieser Epilepsieform im Kindesalter. Das ist um so erstaunlicher, als psychomotorische Anfälle bei Kindern ebenso häufig vorkommen wie die vielfach analysierten pyknoleptischen Absencen oder die Propulsiv Petit mal-Anfälle (Blitz-, Nick-, Salaamkrämpfe).

In der vorliegenden Studie soll versucht werden, diese Lücke auszufüllen. Ein Kollektiv von 135 psychomotorischen Epilepsien der Universitäts-Kinderklinik Heidelberg und ihrer Ambulanz für Anfallskranke bildet die Grundlage der Untersuchung.

Historischer Überblick und Nomenklatur

Der Engländer Whyte beschrieb in seiner Abhandlung über die Natur der nervösen Hypochondrien oder hysterischen Störungen im Jahre 1765 einen 10jährigen Knaben, der neben Anfällen von hysterischem und epileptischem Charakter eine Zeitlang Paroxysmen von gezwungenem Lachen hatte; der Patient beklagte sich außerdem über einen anfallsweise auftretenden besonderen Geruch in der Nase, redete ohne Zusammenhang und hatte dabei ein wunderlich starres Aussehen.

Wahrscheinlich liegt hier eine der frühesten Beschreibungen von Paroxysmen im Kindesalter vor, die wir heute als psychomotorische Anfälle bezeichnen. Während Whyte diese Erscheinungen noch als außerhalb der Epilepsie stehend angesehen hatte, faßte Hoffmann 1862 unter dem Begriff epileptische Äquivalente alle Anfallsformen zusammen, die nicht die Charakteristika des großen Anfalls oder der fokalen Anfälle boten.

Die verschiedenen klinischen Varianten dieser Anfallsäquivalente regten zu einer reichhaltigen Nomenklatur an, die sich allerdings rein deskriptiv auf Hauptanfallsmerkmale beschränkte. So tauchten Begriffe auf wie: Petit mal intéllectuel (Falret) (1), épilepsie de l'intélligence (Legrand du Saulle), épilepsie psychique pure (Laroussinie), epilepsia procursiva (Bootius), rotatorische Epilepsie (Schuster u. Mendel), epilepsia choreica (Bechterew), automatismes ambulatoires oder fugues épileptiques (Falret (2), Charcot, Heilbronner) usw.

Im Jahre 1873 fand Sander bei der Obduktion eines Patienten mit solchen Äquivalenten einen Schläfenlappentumor. Damit wurde erstmals eine hirnlokalisatorische Beziehung zwischen diesen Paroxysmen und dem Temporallappen hergestellt.

JACKSON, dessen Hauptinteresse dem Entstehungsort der epileptischen Entäußerungen galt, wies 1875 auf eine besondere Epilepsieform hin, bei der die Patienten „außerordentlich komplexe und zweckvoll erscheinende Handlungen während der Bewußtlosigkeit ausführen". Auch „abnorme emotionale Zustände" wurden als bedeutungsvoll im Rahmen dieser Anfälle angesehen. So beschrieb er einen Jungen, dessen Anfälle mit einer subjektiven Geruchsempfindung einsetzten, dann folgten „rage states" (Wutanfälle) oder verschiedene automatische Bewegungen, wobei der Patient aufstand und seinen Rock oder seine Hosen aufknöpfte. Den Erscheinungen gingen „intellectual auras" und „dreamy states" mit Illusionen und Halluzinationen voraus. Ferner erwähnt JACKSON Geruchs-, Geschmacks- und gastrische Auren; 1888 gelang es ihm, bei einem solchen Fall autoptisch eine epileptogene Läsion im Temporallappen nachzuweisen, und zwar in der Gegend des Gyrus uncinatus und des angrenzenden Temporo-sphenoidalgyrus, also einem Bezirk, der den ganzen Temporallappenpol umfaßte. Die Anfälle bezeichnete er daher 1889 als „uncinate group of fits". Er ging damit einen Schritt weiter als SANDER, indem er mit der Bezeichnung des Anfalls dessen vermutlichen Entstehungsort im Gehirn festlegte.

In einer ausführlichen Studie über Epilepsie und Schläfenlappen wies STAUDER 1936 darauf hin, daß es bei Schläfenlappenprozessen besonders leicht zu epileptischen Anfällen kommt und daß diese Anfälle durch ihre Polymorphie auffallen (Uncinatusanfälle, dreamy states, Absencen, narkoleptiforme Zustände, Migräneanfälle, Ohnmachtsanfälle, Petit mal-Zustände verschiedenster Prägung). Die zweite Beobachtung STAUDERs betraf die große Übereinstimmung der psychischen Veränderungen bei Schläfenlappenerkrankungen mit denen bei „genuiner" Epilepsie. Schließlich machte er an Hand eigener autoptischer Untersuchungen auf die enge Beziehung zwischen Ammonshornsklerose und epileptischen Äquivalenten aufmerksam. Unter dem Einfluß der Spielmeyerschen Arbeiten über die iktogene Genese dieser Veränderungen stellte er jedoch eine nach seinen Untersuchungen auf der Hand liegende kausale Beziehung zwischen der Ammonshornsklerose und den epileptischen Äquivalenten nicht her. Erst 17 Jahre später (1953) wurde dieser gedankliche Schritt von dem amerikanischen Neurochirurgen PENFIELD vollzogen und brachte damit die seit 1927 erstarrte Diskussion um die Pathogenese der Ammonshornsklerose wieder in Gang.

Inzwischen war im Jahre 1938 den Amerikanern GIBBS, GIBBS u. LENNOX von einem völlig anderen Ausgangspunkt der Zugang zu dieser Gruppe kleiner Anfälle geglückt. Die Autoren versuchten nämlich, zwischen verschiedenen elektrencephalographischen Anfallsmustern und klinischen Anfallsbildern Korrelationen herzustellen. Dabei fiel ihnen auf, daß ein uniformes, von langsamen und steilen Wellen bestimmtes EEG-Muster offenbar enge Beziehungen zu polymorphen epileptischen Erscheinungen aufwies, die sie summarisch „psychomotor fits" nannten, „weil die Bewegungen und das Verhalten der Patienten während des Anfalls eine gestörte psychische Funktion vermuten ließen". Ihre Beschreibung der Anfallsphänomenologie ließ erkennen, daß es sich bei den psychomotorischen Anfällen im wesentlichen um die von HOFFMANN, STAUDER u. a. bereits beschriebene Gruppe epileptischer Äquivalente handelte.

Weitere elektrencephalographische Untersuchungen von JASPER u. KERSHMAN ergaben 1941, daß die von GIBBS, GIBBS u. LENNOX beobachteten langsamen und steilen Wellen auf Entladungen des Temporallappens, der rhinencephalen Strukturen oder des Hirnstamms beruhten. GIBBS, FUSTER u. GIBBS, die inzwischen dem Intervall-EEG der psychomotorischen Anfälle mehr Aufmerksamkeit geschenkt hatten, beschrieben schließlich 1948 als häufigsten Intervallbefund einen Krampffocus über dem vorderen Temporalgebiet.

Aus diesen Beobachtungen leitet sich der von JASPER und Mitarbeitern vorgeschlagene Begriff „temporal epilepsy" (Temporallappenepilepsie) ab, der heute z.T. synonym mit „psychomotorische Epilepsie" verwendet wird, z.T. ohne Rücksicht auf klinische Anfallsformen einen rein elektrencephalographischen Aspekt ausdrückt. Wir selbst halten den Ausdruck temporale Epilepsie für wenig zweckmäßig. Verwendet man ihn in der ersten Bedeutung (synonym mit psychomotorische Anfälle), so erfahren diese Anfälle damit eine topische Zuordnung, die keineswegs für alle Paroxysmen dieser Gruppe gesichert ist. Engt man ihn auf EEG-Foci über dem Temporalgebiet ein, so wird die mühsam gewonnene Einheit eines Anfallssyndroms, die sich im klinischen Gebrauch bewährt hat, wieder zerstört.

Von deutscher Seite wurde von MEYER-MICKELEIT (1) außerdem die Bezeichnung „Dämmerattacken", von JANZ u. HALLEN (1) „Oral Petit mal" vorgeschlagen. Beide Ausdrücke konnten sich jedoch bisher nicht durchsetzen. In der folgenden Darstellung verwenden wir den Begriff „psychomotorische Anfälle", um eine voreilige pathophysiologische oder pathologisch-anatomische topische Zuordnung dieser Paroxysmen zum Schläfenlappen zu vermeiden.

Klinik

Häufigkeit, Geschlechtsverteilung und Erkrankungsbeginn

Unsere 135 Fälle entstammen einem Kollektiv von 643 epileptischen Patienten (Alter bis zu 14 Jahren). Mit 21% stellen somit die psychomotorischen Anfälle auch im Kindesalter eine häufige Epilepsieform dar. Die Literaturangaben schwanken allerdings erheblich: LIVINGSTON (1) 5%, GLASER u. GOLUB 15%, JERAS 25%, GLASER u. DIXON 30%, GARSCHE 30%, BICARD und Mitarbeiter 45%. Für Erwachsene geben JANZ 25% und GASTAUT (1) 50% an.

Durchschnittlich ist der Anteil psychomotorischer Anfälle in einem Kollektiv von Erwachsenenepileptikern größer als bei Kindern. Bereits die Zusammenstellung der prozentualen Verteilung in den einzelnen Altersstufen läßt diese Tendenz erkennen; zur Pubertät hin verschiebt sich das Verhältnis zugunsten der psychomotorischen Anfälle (s. Abb. 1).

Signifikante Unterschiede in der Geschlechtsverteilung bestehen in unserem Kollektiv nicht (♂ : ♀ = 46 : 54). Eine gegensätzliche Verschiebung zeigt sich jedoch bei der Trennung in reine psychomotorische Epilepsien (bei 89 Pat. ♂ : ♀ = 33 : 56) und Kombinationen mit Grand mal (bei 46 Pat. ♂ : ♀ = 29 : 17). Damit bestätigt sich die Regel, daß beim weiblichen Geschlecht im allgemeinen die milderen epileptischen Manifestationen überwiegen.

Die Zusammenstellung des Erkrankungsbeginns in unserem Kollektiv zeigt im Gegensatz zu der deutlich altersgebundenen Petit mal Trias keinen Altersgipfel (s. Abb. 2). Die jüngsten Patienten waren 3 Jahre alt. Über Frühmanifestationen im 2. Lebensjahr berichten FALCONER und Mitarbeiter, HIRT u. DUMERMUTH. Statistiken, die auch Erwachsene einschließen, weisen einen Anstieg in der Pubertät auf (GIBBS u. GIBBS).

Anfallsbilder

Im Gegensatz zu der phänomenologischen Uniformität aller übrigen epileptischen Anfallsformen, deren Symptome sich in wenigen Sätzen ausreichend beschreiben lassen, stehen wir bei der Gruppe der psychomotorischen Anfälle vor einer zunächst verwirrenden Vielfalt klinischer Manifestationen. Sie reicht von der erscheinungsarmen „Absence" mit stereotypen Automatismen über vorwiegend von vegetativen Symptomen bestimmte Paroxysmen bis zu komplexen, emotionell gefärbten, szenischen Abläufen und koordinierten Handlungen, deren Anfallscharakter sich häufig nur durch die Beziehungslosigkeit zur gegebenen Situation zu erkennen gibt. Erschwerend für die Diagnostik ist schließlich noch der Umstand, daß die Kranken keineswegs bei allen Anfällen das gleiche Anfallsmuster beibehalten, sondern daß verschiedene Manifestationen miteinander abwechseln können oder mit steigendem Alter einen Gestaltwandel erfahren.

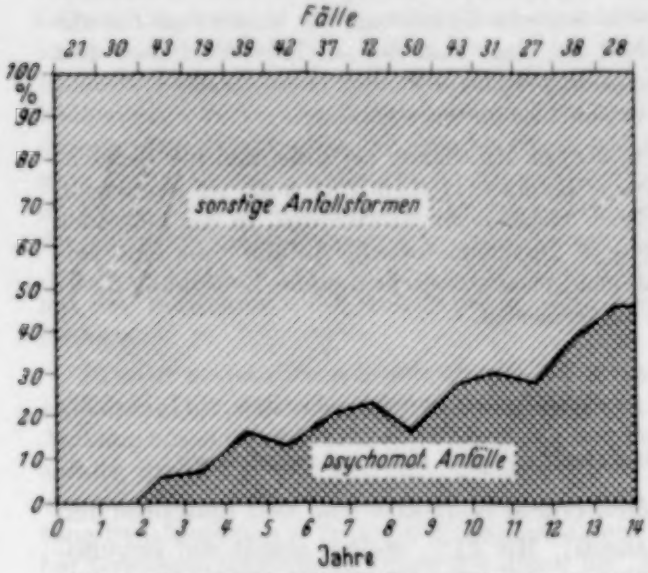


Abb. 1. Prozentualer Anteil der psychomotorischen Anfälle an allen epileptischen Anfallsformen in verschiedenen Lebensaltern

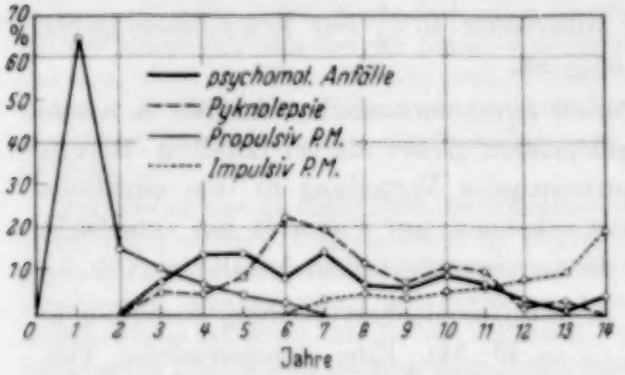


Abb. 2. Erkrankungsbeginn der Petit mal Trias und der psychomotorischen Anfälle

Auraerscheinungen und subjektive Anfallserlebnisse. Unter *Aura* verstehen wir alle epileptischen Vorempfindungen, die im Gegensatz zu den oft tagelang vorausgehenden Prodromalerscheinungen stets Bestandteil des Anfalls selbst sind. Sie fallen mit dem Beginn meist lokal begrenzter Entladungen im Gehirn zusammen und gewinnen hierdurch eine große Bedeutung für die topische Diagnostik der Epilepsien. Tritt die Aura isoliert auf, so kann sie als die mildeste epileptische Manifestation angesehen werden.

Während den Anfallstypen der Petit mal Trias im Kindesalter keine Aura vorausgeht, den Grand mal nur in 7% der Fälle (Bamberger u. Matthes), sind Auraerscheinungen bei kindlichen psychomotorischen Anfällen sehr häufig anzutreffen. Verständlicherweise erscheinen sie in ihrem Erlebnisgehalt um so ärmer und undifferenzierter, je jünger die Kinder sind. Bei Kleinkindern, von denen keine präzisen Aussagen über Körpersensationen zu erwarten sind, kann unter Umständen nur aus ihrem Verhalten auf das Vorhandensein eines Auraerlebnisses geschlossen werden. Damit verliert die Aura in dieser Altersgruppe allerdings erheblich an topisch-diagnostischem Wert.

In unserem Kollektiv von 135 psychomotorischen Epilepsien wurden bei 80 Kindern (59%) alle oder ein Teil der Paroxysmen durch Auraerscheinungen eingeleitet. Verschiedentlich (bei 28 Kindern) blieb der Anfall bereits im Aurastadium stecken bzw. schrumpfte im Laufe der Behandlung auf eine isolierte Aura zusammen.

In der Tabelle sind die Aurasymptome von 137 Einzelanfällen nach ihrer Form und peripheren Projektion aufgegliedert. Am häufigsten ist demnach im Kindesalter — ebenso wie bei Erwachsenen (Gibbs u. Gibbs, Meyer-Mickeleit (2)) — eine *viscerale, abdominelle* Aura anzutreffen. Die Patienten berichten dann über dumpfe, periumbilicale Schmerzen, Bitzeln und Kribbeln im Bauch, epigastrisches Unbehagen, kolikartige stechende Schmerzen, Übelkeit, Aufstoßen, Borgogymie oder sehr häufig über ein nicht näher bestimmbares „komisches", vom Magen zum Hals aufsteigendes, unlustbetontes Gefühl. Als Begleiterscheinung kann Flatulenz eintreten, ein besonders für die Angehörigen eindrucksvolles Symptom, das meist als Hinweis für eine zugrunde liegende Verdauungsstörung angesehen wird.

Reinhold W., 4 Jahre, Nr. 70. Der Junge läuft angstvoll zur Mutter, klammert sich an sie und sagt: „Reib' mir den Bauch!", wobei er sich etwas zusammenkrümmt und im Gesicht rot wird. Postparoxysmal kann er sich an nichts mehr erinnern.

Erika D., 9 Jahre, Nr. 68. Die Anfälle dieses Mädchens werden durch ein komisches Gefühl in der Magengegend eingeleitet, das langsam wie eine Übelkeit zum Mund hochsteigt und sie zu Schluckbewegungen zwingt, so „als ob sie es hinunterwürgen müßte". An alles weitere kann sie sich nicht mehr erinnern. Objektiv wird sie in diesem Zustand blaß im Gesicht, hat eine Hypersalivation und macht angestrengte Schluckbewegungen, wobei sie angstvoll suchend umherschaut.

Die von Wechsler 1935 und Moore 1944 für solche visceralen Auraerscheinungen vorgeschlagene Bezeichnung „*Abdominelle Epilepsie*" halten wir deshalb für unglücklich, weil damit der Eindruck entsteht, es handele sich um eine besondere Epilepsieform. Leider gewann dieser Begriff durch die Publikationen von Gangelberger u. Strotzka, Höfer und Mitarbeiter, Klingman und Mitarbeiter, O'Brien u. Goldensohn, Mulder und Mitarbeiter, David und Mitarbeiter, Wallis, Grossi-Bianchi u. Pistone, Livingston (2), Forte u. a. an Popularität und ist bereits in neuere Lehrbücher aufgenommen. Das ist deshalb um so mehr zu bedauern, als manche Autoren bereits das Vorhandensein von rezidivierenden Leibschmerzen und einem pathologischen EEG-Befund bei Fehlen sonstiger ätiologischer

Erklärungsmöglichkeiten genügt, um die Diagnose „Abdominelle Epilepsie" zu stellen. Der Epilepsiebegriff erfährt hierdurch eine sicher unberechtigte Ausweitung (PRICHARD, MATTHES).

Ebenso häufig finden sich *viscerale Empfindungen*, die den *Respirationstrakt* betreffen oder in die *Herzgegend* bzw. *präkordial* lokalisiert werden. Im einzelnen handelte es sich bei unseren Patienten um ein Gefühl von plötzlicher Luftnot, Herzbeklemmung, Herzstechen, heftiges Herzklopfen, Druckgefühl in der Brust oder unbestimmtes, in der Brust sitzendes Angstgefühl.

Bei der Angabe von *Schwindelerscheinungen* ist im Kindesalter meist nicht genau zu eruieren, ob es sich um einen echten Drehschwindel oder nur um ein Schwindelgefühl handelt, das durch Sehstörungen im Zusammenhang mit der Bewußtseinstrübung oder durch eine starke Mydriasis hervorgerufen wird. Auch die Trennung von sonstigen cephalen Empfindungen wie Benommenheit im Kopf, „ganz dumm im Kopf", „toll im Kopf" ist besonders bei jüngeren Kindern oft nicht möglich. Plötzlich auftretende stechende, ziehende oder dumpfe *Kopfschmerzen* bilden nicht selten die einzigen Aurasymptome.

Auraformen aus dem Bereich des *Optischen* („farbige Kreise", „rote Punkte", „Flimmern", „alles rot"), *Akustischen* („heller Ton, der immer lauter wird", „Brummen", „Surren", „Läuten"), *Gustatorischen* („komischer Geschmack im Mund", „salziger Geschmack", „ganz bitter", „fader Geschmack") oder *Olfaktorischen* („stinkender Geruch") sind relativ selten.

Psychische Phänomene, wie sie in klassischer Weise bereits von JACKSON unter dem Begriff *„dreamy state"* beschrieben worden sind, lassen sich bei Kindern ebenfalls nur selten eruieren. In der Regel sind sie in Automatismen, vegetative Erscheinungen oder koordinierte Handlungen eingebettet; selten bilden sie das einzige Anfallssymptom.

Die häufigsten Manifestationen des „dreamy state" sind illusionistische Verkennungen der Umwelt (einschließlich der Verschiebung der Vergangenheits-Gegenwartsrelation in Form von „déja vu"- und „jamais vu"-Erlebnissen), Halluzinationen, Emotionen und Zwangsdenken (sog. intellektuelle Aura). Einige Beispiele aus unserem Krankengut mögen die Symptomatologie im einzelnen veranschaulichen:

Rosemarie W., 8 Jahre, Nr. 38. Das Kind sitzt beim Essen. Plötzlich hält es in der begonnenen Bewegung inne und sagt, sich dem Vater mit etwas leerem Blick zuwendend: „Der Papa hat eine rote Nase!" (was nicht der Fall ist). Darauf Drehung nach der Mutter: „Huch, Mama, was Du für einen komischen Mund hast!". Dann folgen fuchtelnde Bewegungen mit den Armen und orale Automatismen, wobei die Patientin einen Summlaut ausstößt.

Es handelt sich bei diesem Fall um eine illusionistische Verkennung der Umwelt. Eine Wahrnehmungsstörung mit Entfremdungsgefühl erlebte der folgende Junge:

Eckehard K., 14 Jahre, Nr. 43. Beim Fußballspiel bekommt der Junge plötzlich im Kopf ein heißes Gefühl. Alles ist plötzlich „so komisch und fremd", er kommt sich vor, „als ob er nicht mehr dazu gehört". Dabei versucht er sich erfolglos an die Namen der mitspielenden Kameraden zu erinnern. Er geht zur Seite und überlegt sich dauernd, daß etwas besonderes mit ihm los ist, kommt aber nicht darauf, was es sein könnte. Nach kurzer Zeit ist alles wieder normal.

Optische Halluzinationen als Aurasymptome schildert uns ein Mädchen:

Ingeborg H., 12 Jahre, Nr. 17. Während der Schulstunde hat die Patientin plötzlich das Gefühl, daß alles ganz leer um sie wird, dann sieht sie „wie im Kino" einen großen Berg mit einem kleinen Haus davor und hat Angst, der Berg könne zusammenrutschen und das Haus unter sich begraben. Langsam hört sie dann die Stimme der Lehrerin wieder, und das Bild verschwindet.

Akustische Wahrnehmungsstörungen erlebte die folgende Patientin:

Gerda L., 13 Jahre, Nr. 13. In der Straßenbahn kommen ihr die Worte der Umsitzenden plötzlich „wie chinesisch" vor, außerdem „ist alles so laut, daß es in den Ohren wehtut". Als eine ihr gegenüber sitzende Frau sie anspricht, versteht sie überhaupt nichts, obwohl sie alles deutlich hört. Der Versuch, selbst zu sprechen, gelingt nicht; ihr fallen keine Worte ein. Nach einiger Zeit gewinnt alles wieder die normale Lautstärke, und das Sprachverständnis und Sprachvermögen kehren wieder zurück.

Es handelt sich hier um eine kombinierte sensorische und motorische Aphasie während des Anfalls. Andere Patienten verstehen zwar alles, was um sie gesprochen wird, bringen jedoch trotz intensiver Sprechintension kein Wort heraus (motorische Aphasie). Postparoxysmal können sie dann das Gehörte präzise wiedergeben.

Einen unmotivierten heftigen emotionalen Ausbruch zeigte der folgende Junge:

Reinhold W., 5 Jahre, Nr. 70. Während der Junge beim Mittagessen sitzt, wirft er plötzlich den Löffel zu Boden, bekommt einen hochroten Kopf und trommelt unter schrillem Schreien mit den Fäusten auf die Tischplatte. Als der Vater versucht, ihn davon abzuhalten, spuckt er ihn an, kratzt, faucht und versucht, ihn in die Hand zu beißen. Nach einer Minute beruhigt er sich langsam von alleine, dann erbricht er und verlangt mit ruhiger Stimme: „Ich will ins Bett!", worauf er sofort eine Stunde fest schläft. Danach erscheint er wieder ausgeglichen, besitzt jedoch für den Anfall eine völlige Amnesie.

Ein Vergleich der im Kindesalter auftretenden Aurasymptome und Anfallserscheinungen mit denen Erwachsener ergibt, daß lediglich die differenzierteren „dreamy states" seltener sind.

Bewußtseinsstörungen. In der Regel geht der psychomotorische Anfall mit einer Bewußtseinsstörung einher. Es fällt jedoch auf, daß bei der Mehrzahl der Fälle das Bewußtsein nicht völlig aufgehoben ist (sog. „oneiroide Bewußtseinslage"). Den Patienten ist es z. B. während des Anfalls nicht möglich, sich aktiv zu bewegen oder zu sprechen, obwohl das Perzeptionsvermögen für gewisse Sinnesreize erhalten ist. Auf Schmerzreize erfolgen automatische Abwehrbewegungen, auf akustische

oder optische Reize unwillkürliche Zuwendungsbewegungen. Umweltvorgänge, die sich während des Anfalls abspielen, können mitunter ebenso wie Gespräche nach dem Anfall wiedergegeben werden.

Abb. 3. Ausgeprägte orale Automatismen bei psychomotorischem Anfall (Schmalfilmausschnitte) (nach BAMBERGER u. MATTHES)

Fließende Übergänge von tiefer Bewußtlosigkeit auf der einen Seite und fehlender Bewußtseinsstörung auf der anderen kommen vor. Selbst im Verlauf eines Anfalls können fluktuierende Bewußtseinsveränderungen beobachtet werden.

Automatismen. Unter Automatismen verstehen wir unbewußte, koordiniert ablaufende motorische Phänomene, für die eine Amnesie besteht. Sie können sich in einfachen Stereotypen, aber auch in komplizierten Bewegungsschemata mit Handlungscharakter äußern. Diese Erscheinungen sind keineswegs für psychomotorische Paroxysmen spezifisch. So können sie z. B. in geringer Ausprägung bei Absencen beobachtet werden oder im Anschluß an Grand mal bzw. fokale Anfälle im Rahmen postparoxysmaler Dämmerzustände auftreten. Unsere Analyse der Anfallssymptomatik ergibt jedoch, daß solche Automatismen bei psychomotorischen Anfällen besonders häufig (81%) anzutreffen sind, und zwar in allen Anfallsstadien.

In Parallele zu den Verhältnissen bei Erwachsenen (HALLEN (2), JANZ, GIBBS u. GIBBS, NIEDERMEYER, MEYER-MICKELEIT (2) u. a.) steht hierbei die Motorik des Oralsinns (EDINGER) im Vordergrund. Neben Schmatzen, Lecken und Schmecken findet man Kau- und Mahlbewegungen, Zungenschnalzen, Schnaufen, Räuspern, Husten, Pfeifen und Schnuppern (s. Abb. 3). Gehen die *oralen Automatismen* mit einer

Abb. 4. Psychomotorischer Anfall mit Zupfbewegungen an der Unterlippe (Schmalfilmausschnitte) (nach BAMBERGER u. MATTHES)

Hypersalivation einher, so kann es zu Speichelblasen, Spucken, Gurgel- oder Schluckbewegungen kommen. Manchmal berichten die Kinder, daß sie die heftigen Schluckbewegungen als Abwehr gegen den vom Bauch ascendierenden Anfall ausführen. Inwieweit hier eine rationale Interpretation eines Anfallssymptoms vorgenommen wird — wie es bei psychomotorischen Symptomen öfter geschieht —, muß offen bleiben.

Ursula St., 14 Jahre, Nr. 56. Nach einer Aura in Form eines vom Magen hochsteigenden Angstgefühls schaut das Kind starr, wendet den Kopf etwas nach links und macht Leckbewegungen mit der Zunge an der Ober- und Unterlippe. Dann schmatzt es hörbar und schluckt kräftig. Das Gesicht ist während dieser Erscheinungen blaß, die Pupillen sind weit und lichtstarr. Einen Bleistift, der ihr in die Handfläche geführt wird, ergreift die Patientin und hält ihn fest. Anfallsdauer: 50 sec. An die Aura kann sie sich genau erinnern, für alles übrige besteht eine Amnesie.

Unkomplizierte *Automatismen im Bereich der oberen Extremitäten* zeigen sich in Form von Kratzen, Nestel-, Zupf- und Streichbewegungen an Kleidungsstücken oder im Gesicht und rhythmischem Öffnen und Schließen der Hände. Sie erwecken bei den Eltern häufig den Eindruck von Verlegenheitsgesten (s. Abb. 4).

Werner Sch., 3½ Jahre, Nr. 19. Bei der neurologischen Untersuchung setzt sich der Junge plötzlich auf, schaut verwirrt um sich, stößt einige schlecht artikulierte Laute aus, ergreift den neben ihm liegenden Reflexhammer, legt ihn wieder hin, zupft an seinem Penis und schlenkert mit den Beinen. Als der Verfasser sich mit der Taschenlampe nähert, um die Pupillenreaktion zu prüfen, stößt er die Lampe zur Seite. Nach 1½ min ist er wieder ansprechbar und kann sich an nichts mehr erinnern.

Ein anderer Patient raufte sich im Anfall die Haare und riß sie büschelweise aus. Auch gestikulierende Bewegungen wie In-die-Hände-klatschen, Winken, Auf- und Abschlagen mit den Armen usw. kommen bei Kindern vor. Gegenstände fallen dabei bisweilen aus den Händen, öfter jedoch werden sie festgehalten.

Beinbewegungen in Form von Trippeln, Scharren, Tänzeln, Treten, Drehen oder Laufbewegungen sind insgesamt etwas seltener. Wir konnten mehrfach beobachten, daß Kinder, die im Liegen einen Anfall hatten, tretende, strampelnde oder scharrende Beinbewegungen ausführten, während sich bei Paroxysmen im Stehen keine Automatismen der unteren Extremitäten aufwiesen. Die Automatismen lokalisieren sich also offenbar bevorzugt in die ruhenden Extremitäten und verschonen die zur Aufrechterhaltung der Statik in Aktion befindlichen Muskelgruppen.

Begonnene Handlungen werden oft *automatisch fortgeführt*, so daß der Anfall nicht weiter in Erscheinung tritt. Ein 8jähriger Junge, der mit den Eltern spazieren ging und gerade mit der Mutter sprach, setzte plötzlich mit Sprechen aus, bekam einen roten Kopf, lief aber im gleichen Tempo weiter. Ein anderes Kind setzte während des etwa ½ min dauernden Anfalls das begonnene Kaffeemahlen fort, wobei sich die Bewegung jedoch verlangsamte. Der Verfasser beobachtete eine zehnjährige Patientin, die ihren Ball gegen eine Wand warf und wieder auffing. Als sie während dieses Spiels von einem Anfall überrascht wurde, machte sie noch die Auffangbewegung, verfehlte jedoch den Ball, worauf sie mit leeren Händen die Geste des An-die-Wand-werfens und Wiederauffangens noch mehrmals wiederholte.

Automatische Handlungen mit szenischem Charakter, die aus dem kontinuierlichen Fluß normaler Tätigkeiten herausgerissen sind, kommen im Kindesalter nicht selten vor, wie folgende Beispiele veranschaulichen mögen:

Rigobert E., 12 Jahre, Nr. 73. Bei den Schulaufgaben juckelt der Junge plötzlich unruhig auf seinem Sitz hin und her. Dann stößt er einige summende Töne aus, steht auf und läuft ziellos im Zimmer herum. Nach etwa 1 min setzt er sich auf das Sofa, zieht sich die Schuhe aus, geht dann ins Schlafzimmer, wo er sich ins Bett der Eltern legt und einschläft. Während der ganzen Szene wirkt er wie ein Traumwandler und reagiert nicht auf Anruf. Außerdem gehen Blähungen ab, „daß die ganze Wohnung stinkt".

Fritz Dieter H., 10 Jahre, Nr. 29. Der Junge wacht nachts auf und ruft ängstlich nach der Mutter. Als sie hinzukommt, sitzt er im Bett, hat einen starren Gesichtsausdruck, einen roten Kopf und macht heftige Schluckbewegungen. Keine Reaktion auf Anruf. Dann steigt er aus dem Bett, kneift die Mutter in den Arm, sucht im Nachttisch nach dem Topf, näßt aber mit dem Topf in der Hand auf den Boden. Nach 2 min ist er wieder bei Bewußtsein. Er erinnert sich, daß er ein komisches Gefühl im Bauch hatte, das zum Hals hochstieg, und daß er nach der Mutter rief.

Ursula K., 11 Jahre, Nr. 53. Das Kind sitzt mit den Eltern am Mittagstisch. Plötzlich stopft es hastig das Fleisch von seinem Teller in den Mund, dann fährt es mit der Gabel in den Teller der Mutter, wo es ein größeres Fleischstück herauspickt

und aufißt. Als der Vater schimpft, reagiert es gar nicht und wendet sich ihm nur mit leerem, verständnislosem Blick zu. Dann fängt es an zu würgen, wird blaß im Gesicht und erbricht. Für den Anfall besteht eine Amnesie.

Acht Jahre später ist die gleiche Patientin verheiratet und hat ein Kind, für das sie die Milch abpumpen muß. Dabei ereignet sich folgender Anfall:

Der Ehemann der Patientin beobachtet, wie sie beim Abpumpen der Milch plötzlich innehält und dann hastig die bereits in dem Kolben befindliche Milch austrinkt. Dabei schmatzt und leckt sie hörbar und reagiert nicht auf Anruf. Nach etwa 1½ min kommt sie wieder zu sich, hält verwirrt die Milchpumpe in der Hand und weiß nicht, was geschehen ist.

Plötzliches Weglaufen wird in der Literatur auch als „Fugues" oder „Epilepsia cursiva" bezeichnet. Während manche Kinder dabei nicht auf Hindernisse achten, anstoßen, stolpern oder ziellos geradeaus laufen, verhalten sich andere situationsgerecht; sie umgehen Hindernisse, steigen Treppenstufen oder öffnen eine Tür, ohne sich nach dem Ictus über den Grund oder das Ziel ihres Weglaufens Rechenschaft geben zu können.

Phonetische und *verbale Äußerungen* während des Anfalls können ebenfalls zu den Automatismen gerechnet werden. Die Patienten summen, grunzen, brummeln, wimmern oder stöhnen. Über sog. Lachanfälle, in deren Ablauf die Kinder ohne einsehbares Motiv zu lachen beginnen, haben verschiedene Autoren berichtet (Clements und Mitarbeiter; Hallen; Weil und Mitarbeiter u. a.). Bei zwei unserer Patienten wurden die psychomotorischen Anfälle durch ein meckerndes, unnatürliches Lachen eingeleitet, dann erfolgten Nestel- und Suchbewegungen mit den Händen bei deutlicher Benommenheit. Zwei andere Kinder begannen, wie der Fall von Clements, erst gegen Anfallsende kichernd zu lachen.

Verbale Äußerungen können artikuliert und gut verständlich sein, oder sie gehen in einem unverständlichen Gemurmel unter.

Gertrud B., 12 Jahre, Nr. 32. Das Kind liegt auf dem Bett, bekommt plötzlich einen hochroten Kopf, richtet sich mit verzerrtem Gesicht, starren Augen und weiten Pupillen auf und sagt laut und monoton: „hano fino, hano fino" usw. langsam immer leiser werdend und in ein undeutliches Singen übergehend. Dabei erfolgen mit der rechten Hand Zupfbewegungen am Ohr, Reiben am Bein und mit dem rechten Fuß Scharrbewegungen. Anfallsdauer 1½ min.

Ein siebenjähriges Mädchen unseres Krankengutes (Monika U., Nr. 94) lief im Anfall mit unruhig flackerndem Blick auf die Umstehenden zu und belegte sie mit einer gut artikulierten Schimpfkanonade („Du Depp", „Du Drecksau" usw.). Dabei machte sie drohende Gesten mit der Hand. In der Schule und zu Hause waren diese Paroxysmen, für die volle Amnesie bestand, wochenlang als bewußte Unart angesehen worden und hatten härteste Strafen nach sich gezogen.

Der *Gesichtsausdruck* kann sich während der Anfälle in mannigfacher Weise ändern. Während eine Gruppe von Kindern einen starren Blick

bekommt und wie fasziniert auf einen Punkt oder in die Ferne stiert, blicken andere Patienten im Anfall ängstlich, ratlos oder suchend umher. Manche schauen in sich versunken und verträumt oder bekommen infolge einer Entdifferenzierung der Mimik durch Erschlaffen der Gesichtsmuskulatur einen blöden Ausdruck. Seltener beobachtet man, wie im letzten Fallbeispiel, einen drohenden, aggressiven Gesichtsausdruck, mit dem sich das Kind gegen Personen seiner Umgebung wendet.

Tonusstörungen. Eine weitere Gruppe von Anfallssymptomen entsteht durch Veränderungen der Muskelspannung, am häufigsten in Form eines *tonischen Krampfes*, der u. U. mit Zitterbewegungen einhergeht. Klonische Zuckungen fanden sich in unserem Kollektiv sehr selten. Die tonischen Krämpfe laufen in vielen Fällen symmetrisch ab — als emprosthotone Vorwärtsbewegung oder opisthotone Streckung nach hinten — häufiger sind sie jedoch asymmetrisch. Dann kommt es meist zu einer tonischen Adversivbewegung der Bulbi, des Kopfes oder des Rumpfes, häufig mit Anheben der Arme.

Rigobert E., 11 Jahre, Nr. 73. Beim Radfahren auf der Landstraße biegt der Junge plötzlich auf die linke Straßenseite, fährt langsam über den Bürgersteig und stürzt schließlich in den Straßengraben. Als ihm vorübergehende Passanten zu Hilfe eilen, bemerken sie, daß er den Kopf nach links dreht, etwas stöhnt und sich mit der rechten Hand Speichel aus dem Mundwinkel wischt. Zunächst reagiert er nicht, nach kurzer Zeit schaut er sich verwundert um, lacht etwas verlegen, hebt sein Rad auf und fährt weiter.

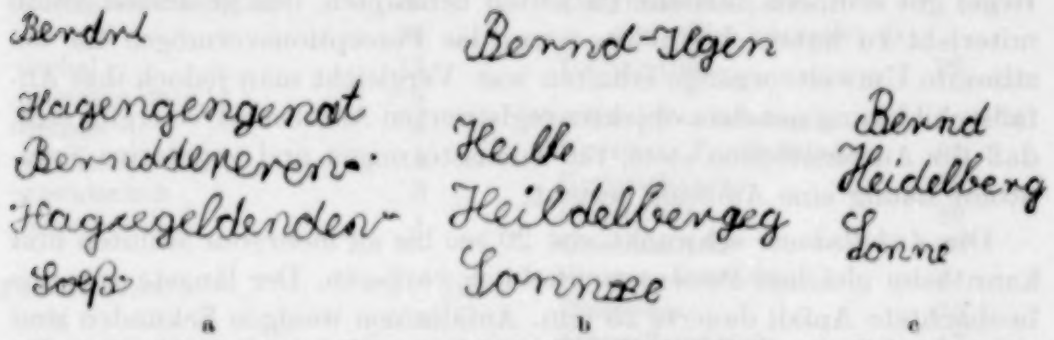
Wenn die einseitige Tonuserhöhung eine ganze Körperhälfte ergreift, kann sie im Liegen zu einer Wälzbewegung führen, im Stehen zu einem Drehen um die eigene Achse. Mitunter ist der tonische Krampf nur an einem leichten Anheben des Armes bzw. des Beines oder einer geringen Seitwärtsbewegung des Rumpfes zu erkennen. Wie Meyer-Mickeleit (2) konnten wir feststellen, daß diese Deviations- und Drehbewegungen meist kontralateral zum elektrencephalographisch nachweisbaren epileptogenen Herd gerichtet waren.

Auch *Tonusverluste* sind bei Kindern nicht selten. Sie führen entweder zum Einsacken in die Knie oder zum Umsinken. Der Tonusverlust erfolgt nie abrupt, so daß sich viele Patienten noch rechtzeitig festhalten oder hinsetzen können. Fallen sie um, so kommt es nur ausnahmsweise zu Verletzungen.

Vegetative Symptome. Ein großer Teil der psychomotorischen Anfälle erfährt eine weitere Ausgestaltung durch *vegetative Erscheinungen* bzw. wird vorwiegend hierdurch geprägt. Das zeitliche Auftreten der vegetativen Symptome im Anfallsablauf ist nicht konstant. So kann z. B. bereits bei Anfallsbeginn im Rahmen der Aura eine Gesichtsröte, Gesichtsblässe oder Tachykardie erscheinen, aber auch erst gegen Anfallsende. Ebenso verhält es sich mit *Einnässen* und *Einkoten*. In einigen unserer Fälle wurden diese Symptome in eine Anfallsszene mit eingebaut.

So stand ein sechsjähriger Junge in der Klinik aus dem Bett auf, ging zum Waschbecken, das etwa 5 m von seinem Bett entfernt war, zog die Schlafanzughose bis über die Knie, setzte sich unter das Becken und entleerte Stuhl. Auf Anruf der Schwester reagierte er nicht sondern schaute starr geradeaus. Später zog er die Hose hoch, lief verwirrt im Saal umher und legte sich in ein fremdes Bett.

Das häufigste vegetative Symptom neben der *Pupillenstarre* oder *Mydriasis* ist die *Hypersalivation*, die offenbar eng mit oralen Automatismen verknüpft ist, da sie meist im Zusammenhang hiermit auftritt.



a b c

Abb. 5a—c. Schriftprobe zur Erfassung leichter Bewußtseinstrübungen im Rahmen psychomotorischer Anfälle. Bei a wird der neunjährige Patient aufgefordert, folgende drei Wörter untereinanderzuschreiben 1. Bernd (sein Vorname), 2. Heidelberg, 3. Sonne. Bei b 2 min später Wiederholung der gleichen Aufforderung. Bei c gleiche Schriftprobe nach Aufhellung des Bewußtseins 5 min später (nach BAMBERGER u. MATTHES)

Würgen oder *Erbrechen* tritt meist gegen Anfallsende auf. Bei zwei Kindern unseres Kollektivs sistierte das im Anfall einsetzende Erbrechen nicht und führte schließlich zu einer acetonämischen Stoffwechsellage. Ähnliche Fälle sind von WALLIS sowie MILLICHAP und Mitarbeitern und VAHLQUIST u. NYLANDER u. a. beschrieben worden. Die Grenzen zwischen dem eigentlichen Anfallsgeschehen und dem mit einer gewissen Eigengesetzlichkeit unter den klinischen Erscheinungen der Acetonämie ablaufenden Brechmechanismus sind dann nicht mehr scharf zu ziehen.

Gesichtsröte oder *-blässe* kommen bei kindlichen psychomotorischen Anfällen häufig vor. Auch *Tachykardien* scheinen nicht selten zu sein, wenn man berücksichtigt, daß nur ein Teil der Patienten im Anfall daraufhin untersucht werden konnte.

VAN BUREN, der bei psychomotorischen Anfällen Erwachsener den Puls mitschrieb, fand häufig Tachykardien, und zwar stieg die Pulszahl meist rasch auf das Doppelte an, um ebenso rasch wieder abzufallen. Im Ablauf eines Anfalls kann es auf diese Weise zu mehrfachen Ausbrüchen paroxysmaler Tachykardie kommen.

Piloerektion, *Schüttelfrost*, *Singultus* oder *fleckige Erytheme* in Gesicht, Hals und oberem Rumpfbereich können ebenfalls gelegentlich im Rahmen psychomotorischer Anfälle beobachtet werden.

Postparoxysmale Erscheinungen und Anfallsdauer. Der Anfall kann abrupt aufhören; charakteristischerweise erfolgt jedoch eine langsame Aufhellung des Bewußtseins mit Verlegenheitsbewegungen, echten Automatismen oder Reorientierungsbewegungen. Die Bewußtseinstrübung ist

in dieser Anfallsphase oft so diskret, daß sie nur durch besondere diagnostische Verfahren — am einfachsten durch eine Schriftprobe — zu erfassen ist (s. Abb. 5).

Postparoxysmal ist die Mehrzahl der Kinder erschöpft oder verfällt in einen Nachschlaf. In 36% unserer Fälle waren die Patienten munter und fuhren in ihrer unterbrochenen Tätigkeit fort, als ob nichts geschehen wäre. An die Auraerlebnisse können sich besonders ältere Kinder in der Regel gut erinnern. Manche Patienten behaupten, den gesamten Anfall miterlebt zu haben, besonders wenn das Perceptionsvermögen für bestimmte Umweltvorgänge erhalten war. Vergleicht man jedoch ihre Anfallsschilderung mit dem objektiv registrierten Anfallsbild, so ergibt sich, daß für Automatismen stets, für Tonusstörungen und vegetative Symptome häufig eine Amnesie besteht.

Die *Anfallsdauer* schwankt von 20 sec bis zu mehreren Minuten und kann beim gleichen Patienten erheblich variieren. Der längste von uns beobachtete Anfall dauerte 25 min. Anfälle von wenigen Sekunden sind möglich, wenn sich das paroxysmale Geschehen auf eine Aura beschränkt, bei der das Bewußtsein erhalten ist.

Statistische Symptomanalyse

Eine statistisch verwertbare Analyse von Anfallssymptomen hängt ganz entscheidend von der Sorgfalt der Beobachtung ab. Wir haben daher unter mehr als 1000 Anfallsbeschreibungen unserer Patienten 224 herausgegriffen, die eine einigermaßen vollständige Registrierung aller Anfallssymptome gewährleisten. Allein 142 dieser psychomotorischen Anfälle konnte der Verfasser im Verlauf von neun Jahren selbst beobachten.

Vergleicht man diese Symptomanalyse (s. Tabelle) mit denen Erwachsener, wie sie von Hallen (1, 2), Janz, Gibbs u. Gibbs, Meyer-Mickeleit (2), Gastaut (2) u. a. meist auf Grund anamnestischer Angaben durchgeführt wurden, so finden sich im Kindesalter prinzipiell die gleichen Phänomene. Sie erfahren jedoch altersabhängige Modifikationen. Bei Kleinkindern im Vorschulalter sind verständlicherweise die aus dem subjektiven Erlebnisbereich stammenden Symptome und die ausgestalteten Anfallsszenen weniger differenziert. Tonische und vegetative Elemente stehen im Vordergrund; unter den Automatismen überwiegen die einfachen stereotypen Abläufe des Oralsinnes und der Extremitäten (Nekhorocheff u. Lerique-Koechlin). Psychische Anfallselemente stammen in der Regel aus dem affektiven, emotionalen Bereich. Bereits im späteren Schulalter nähen sich die Symptome immer mehr den Verhältnissen im Erwachsenenalter (Lennox sowie Glaser u. Dixon). Bei manchen Kindern kann man im Verlauf der Beobachtung einen solchen Gestaltwandel des Anfallsbildes deutlich verfolgen, in anderen Fällen wird

ein einmal „gewähltes" Anfallsmotiv mit geringen Variationen über das gesamte Kindesalter beibehalten.

Tabelle: *Symptomanalyse von 224 psychomotorischen Anfällen*

Auraerscheinungen:			137	*Tonusstörungen:*			87
abdominell		41		Krampfsymptome		58	
unbestimmt		23		symmetrisch	17		
respiratorisch-cardial		20		asymmetrisch (einschließlich adversiv)	41		
vertiginös		19		Tonusverlust		29	
cephal		13					
„dreamy state"		9		*Vegetative Erscheinungen:*			158
optisch		4		Mydriasis, Pupillenstarre		81	
akustisch		4		Hypersalivation		75	
gustatorisch		3		Gesichtsröte		69	
olfaktorisch		1		Gesichtsblässe		60	
				Würgen, Erbrechen		44	
Automatismen:			183	Einnässen		25	
oral		105		Schweißausbruch		17	
nutritiv	81			Tachykardie		9	
respiratorisch	17			Gänsehaut bzw. Schüttelfrost		8	
olfaktorisch	7			Einkoten		5	
Armbewegungen		71		Singultus		2	
Beinbewegungen		43		fleckiges Erythem		2	
Hinlegen, Aufsetzen, Aufstehen		16		Erektion		1	
Fortsetzung begonnener Handlungen		24		Blutdruckanstieg		1	
Szenen		16		*Bewußtseinsveränderungen:*			
Phonetische und verbale Äußerungen		49		keine sichere Einschränkung		22	
Summen, Grunzen, Brummeln	21			Bewußtseinstrübung		150	
Wimmern, Stöhnen	13			tiefe Bewußtlosigkeit		52	
Sprechen	6						
Lachen, Meckern	4			*Postparoxysmaler Zustand:*			
Singen	3			munter		81	
lautes Schreien	2			erschöpft, mitgenommen		93	
				Nachschlaf		50	

Literatur

Bamberger, Ph., u. A. Matthes: Anfälle im Kindesalter. Basel-New York: Karger 1959.

Bicard, N., Y. Gastaut and J. Roger: Epilepsia (Boston) **4**, 73 (1955).

Bootius: Observationes Medicae, London 1694.

Buren, G. M. van: Brain **81**, 505 (1958).

Charcot, I. N.: Lecons de Mardi, 13e leçon. Stuttgart 1874.

Clements, B. G., J. W. Bossard and R. G. Bickford: Electroenceph. clin. Neurophysiol. **9**, 571 (1957).

David, M., H. Hecaen et J. Constans: Bull. Soc. méd. Hôp. (Paris) **71**, 941 (1955).

Edinger, L.: 12 Vorlesungen über den Bau der nervösen Zentralorgane. Leipzig 1889.

FALCONER, M. A., D. A. POND, A. MEYER and A. L. WOOLF: J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. **16,** 234 (1953).
FALRET, J.: (1) Arch. Gén. méd. Paris (1860). — (2) Etudes cliniques sur les maladies mentales et nerveuses. Paris 1890.
FORTE, A.: Ann. neuropsichiat. psicanal **2,** 501 (1955).
GANGELBERGER, J. H., u. H. STROTZKA: Wien. Klin. Wschr. **62,** 445 (1950).
GARSCHE, R.: Med. Klin. **53,** 1972 (1958).
GASTAUT, H.: (1) Epilepsia **2,** 59 (1953). — (2) The Epilepsies. Electro-clinical correlations. Springfield (Ill.): Thomas 1954.
GIBBS, F. A., and E. L. GIBBS: Atlas of Electroencephalography, Vol II: Epilepsy, pp. 162—171. Cambridge (Mass.): Addison-Wesley Press Inc. 1952.
— — and W. G. LENNOX: Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago) **50,** 111 (1943).
— B. FUSTER and E. L. GIBBS: Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago) **60,** 331 (1948).
GLASER, G. H., and M. S. DIXON: Neurology (Minneap.) **6,** 646 (1956).
— and L. M. GOLUB: Electroenceph. clin. Neurophysiol. **7,** 329 (1955).
GROSSI-BIANCHI, M. L., e F. M. PISTONE: Minerva pediat. (Torino). **7,** 224 (1955).
HALLEN, O.: (1) Dtsch. Z. Nervenheilk. **171,** 236 (1954). — (2) Dtsch. Z. Nervenheilk. **176,** 321 (1957).
HIRT, H. R., u. G. DUMERMUTH: Helv. paediat. Acta **14,** 184 (1959).
HOEFER, P. S. A., S. M. COHEN and D. M. GREELEY: J. Amer. med. Ass. **147,** 1 (1951).
HOFFMANN, F.: Allg. Z. Psychiat. **19,** 367 (1862).
JACKSON, J. H.: Selected writings of JOHN HUGHLINGS JACKSON. Vol. I. On Epilepsy and Epileptiform Convulsions. Ed. by James Taylor. London: Hodder & Stoughton 1931.
JANZ, D.: Die Petit mal Epilepsien. Habilitationsschrift Heidelberg 1955.
JASPER, H., B. PERTUISSET and H. FLANIGIN: Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago) **65,** 272 (1951).
— and J. KERSHMAN: Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago) **45,** 903 (1941).
JERAS, J.: Temporallappenepilepsie bei Kindern. Vortrag Deutsche EEG-Gesellschaft, München 1959.
KLINGMAN, W. O., W. S. LANGFORD, D. M. GREELEY and P. F. A. HOEFER: Trans. Amer. neurol. Ass. **67,** 228 (1941).
LAROUSSINIE: Congrès de Bordeaux **2,** 255 (1895).
LEGRAND DU SAULLE, H.: Études médico-légales sur les épilepsies. Paris 1877.
LENNOX, W. G.: Neurology (Minneap.) **1,** 357 (1951).
LIVINGSTON, S.: (1) The diagnosis and treatment of convulsive disorders in children. Springfield (Ill.): Thomas 1954.
— (2) J. Pediat. **38,** 687 (1958).
MATTHES, A.: Dtsch. Z. Nervenheilk. **178,** 506 (1958).
MEYER-MICKELEIT, R. W.: (1) Arch. Psychiat. Nervenkr. **184,** 271 (1950). — (2) Nervenarzt **24,** 331 (1953).
MILLICHAP, J. G., C. T. LOMBROSO and W. G. LENNOX: Pediatrics **15,** 705 (1955).
MOORE, M. T.: J. Amer. med. Ass. **124,** 561 (1944).
MULDER, W. P., D. DALY and A. B. ALLAN: A.M.A. Arch. intern. Med. **93,** 481 (1954).
NEKHOROCHEFF, J., et A. LERIQUE-KOECHLIN: Rev. neurol. **88,** 370 (1953).
NIEDERMEYER, E.: Schweiz. Arch. Neurol. Psychiat. **76,** 382 (1955).
O'BRIEN, J. L., and E. S. GOLDENSOHN: Neurology (Minneap.) **7,** 549 (1957).
PENFIELD, W., and H. JASPER: Epilepsy and the functional anatomy of the human brain. Boston: Little, Brown & Co. 1954.
PRICHARD, J. ST.: Canad. med. Ass. J. **78,** 665 (1958).

Sander, W.: Arch. Psychiat. **4**, 234 (1873—1874).
Spielmeyer, W.: Z. Neurol. Psychiat. **109**, 501 (1927).
Stauder, K. H.: Arch. Psychiat. **14**, 181 (1936).
Vahlquist, B., and J. Nylander: Acta paediat. (Uppsala) Suppl. 100 **43**, 608 (1954).
Wallis, H. R. E.: Masked Epilepsy. Edinburgh-London: Livingston Ltd 1956.
Wechsler, I. S.: J. Amer. med. Ass. **105**, 647 (1935).
Weil, A. A., W. A. Nosik and N. Demmy: Electroenceph. clin. Neurophysiol. **10**, 186 (1958).
Whyte, R.: Observations on the nature of nervous hypochondriae, or hysteric disorders. II. Ed. Edinburgh 1765.

Privat-Dozent Dr. Ansgar Matthes, Universitäts-Kinderklinik, Heidelberg

Zeitschrift für Kinderheilkunde 85, 472—492 (1961)

Aus der Universitäts-Kinderklinik Heidelberg (Direktor: Prof. Dr. Ph. Bamberger)

Die psychomotorische Epilepsie im Kindesalter

II. Mitteilung

Von

Ansgar Matthes

Mit 11 Textabbildungen

(Eingegangen am 17. März 1961)

EEG-Befunde

Von unseren 135 Kindern mit psychomotorischer Epilepsie wurden insgesamt 600 EEG ausgewertet. Bei fast der Hälfte der Patienten konnten in mehrmonatigen Intervallen mehr als 5 Kontrollableitungen durchgeführt werden, so daß sich ein wertvoller elektrencephalographischer Längsschnitt ergab.

Untersuchungstechnik und Nomenklatur

Die EEG wurden mit dem 8-Kanal-Direktschreiber der Firma Schwarzer registriert (Papiergeschwindigkeit 3 cm/sec, Eichhöhe 5 mm = 50 μV). Wir verwendeten bipolare Längs- und Querreihen und bei der Mehrzahl der Fälle zusätzlich monopolare Ableitung gegen das gleichseitige Ohr. Alle Untersuchungen wurden im Liegen ausgeführt; die Ableitungsdauer betrug mindestens 20′. Soweit möglich und erforderlich wurden Hyperventilation, Schlaf, Fotostimulation, Aneuxol und Cardiazol als Provokationsverfahren angewandt.

Unter dem Begriff Focus sind alle umschriebenen (auch hemilateralen) Störungen der Grundaktivität zusammengefaßt. Als Krampffocus bzw. epileptogenen Focus bezeichnen wir 1. Krampfspitzen (spikes) 2. steile Abläufe (sharp waves), 3. Spitze-Welle-Komplexe (spikes and waves). Von einem Mischfocus sprechen wir dann, wenn sich ein Krampffocus mit einem Focus langsamer Wellen kombiniert.

Intervall-EEG

Da die Diagnose einer psychomotorischen Epilepsie allein nach dem klinischen Anfallsbild im Kindesalter oft schwierig ist, gewinnt das Intervall-EEG bei dieser Epilepsieform mitunter eine ausschlaggebende Bedeutung. Unter Anwendung der sog. Provokationsmethoden und bei mehrfacher Ableitung in 88% der Fälle konnten in unserem Kollektiv von 135 Kindern folgende Befunde erhoben werden:

1. Herdveränderungen (Krampffoci und Foci langsamer Wellen) 121 Patienten (89,6%),

2. Allgemeinveränderungen ohne Focus 9 Patienten (6,7%),
3. Normale Kurven 5 Patienten (3,7%).

Tabelle 1. *Form, Lokalisation und Häufigkeit elektrencephalographischer Herdveränderungen bei 135 psychomotorischen Epilepsien*

Focuslokalisation		Form des Focus			Focushäufigkeit insgesamt	
		ϑ- bzw. δ-Focus	Krampffocus	Mischfocus		
Ganze Hemisphäre	li.	—	3	4	7	13 (9,6%)
	re.	1	3	2	6	
Frontal-präz.	li.	1	—	1	2	
	re.	—	1	1	2	9 (6,7%)
	bilat.	1	3	1	5	
Temporal	li.	2	21	7	30	
	re.	4	18	8	30	79 (58,5%)
	bilat.	4	9	6	19	
Parieto-occ.	li.	—	—	—	—	
	re.	—	1	—	1	6 (4,4%)
	bilat.	3.	2	—	5	
Multifoci		—	11	3	14	14 (10,4%)
		16 (11,7%)	72 (53,4%)	33 (24,5%)		121 (89,6%)

Im Vergleich hierzu fanden GARSCHE: Herdveränderugnen 82%, normale Kurven 4%; NIEDERMEYER (1): Herdveränderungen 62%, normale Kurven 4%; GLASER u. GOLUP: Herdveränderungen 26%, normale Kurven 23%; JERAS: Herdveränderungen 80%; SARTESCHI u. ARDITO: Herdveränderungen 50%.

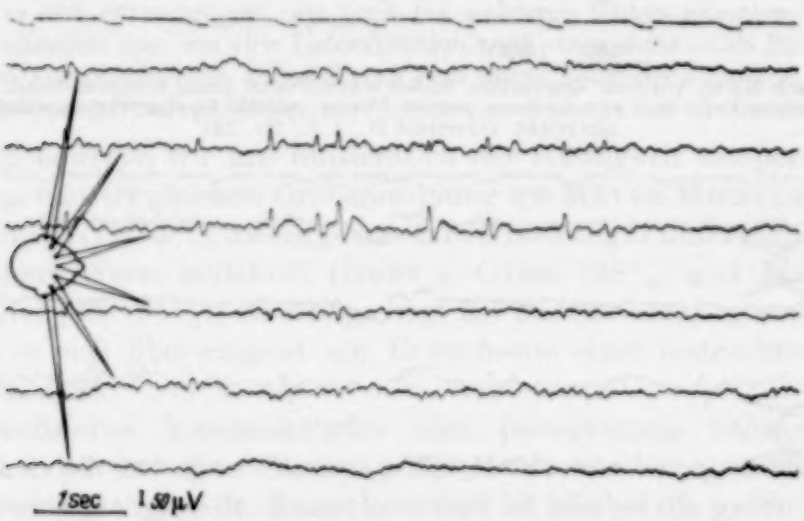


Abb. 1. Wach-EEG, vordere Querreihe. Aktiver Krampffocus temporobasal links. Grundaktivität altersgemäß (Manfred, E., 8 J., Nr. 46)

Das Hauptinteresse beanspruchen die elektrencephalographischen Herdveränderungen, die in Tabelle 1 nach Form, Lokalisation und Häufigkeit zusammengestellt sind. Hierbei fällt zunächst der relativ hohe

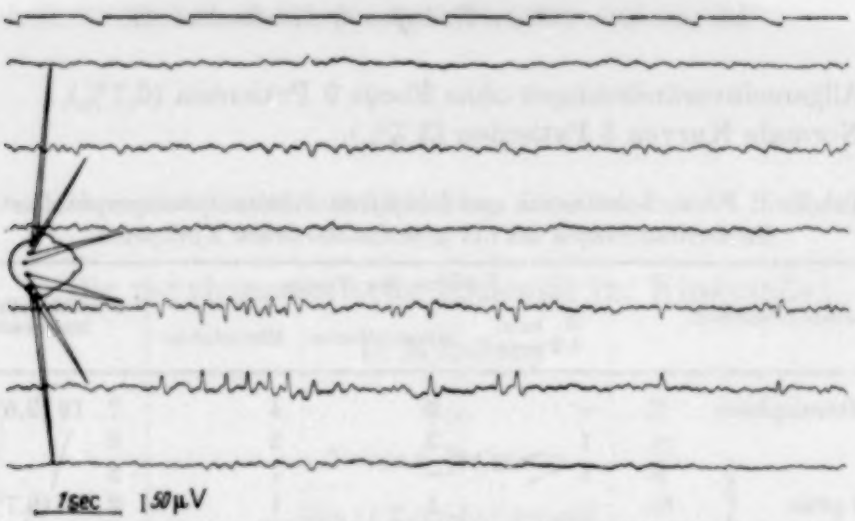


Abb. 2. Wach-EEG, hintere Querreihe. Aktiver sharp-wave-Focus temporo-parietal rechts bei leicht verlangsamter Grundaktivität (Willi F., 7 J., Nr. 80)

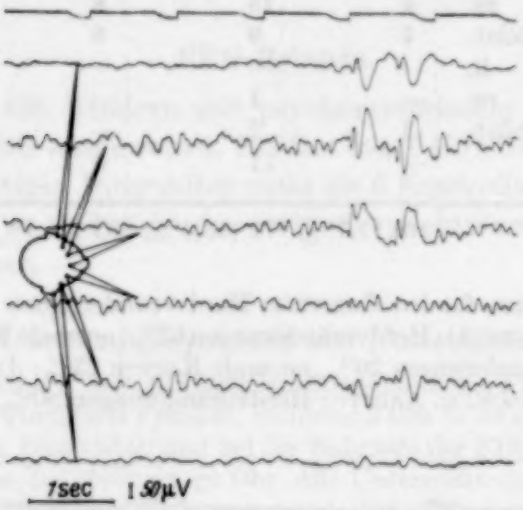


Abb. 3. Wach-EEG, vordere Querreihe. Spike-wave-Focus links temporo-basal mit deutlicher Phasenumkehr und synchronem mirror-Focus rechts. Gering verlangsamte Grundaktivität (Gertrud B., 7 J., Nr. 23)

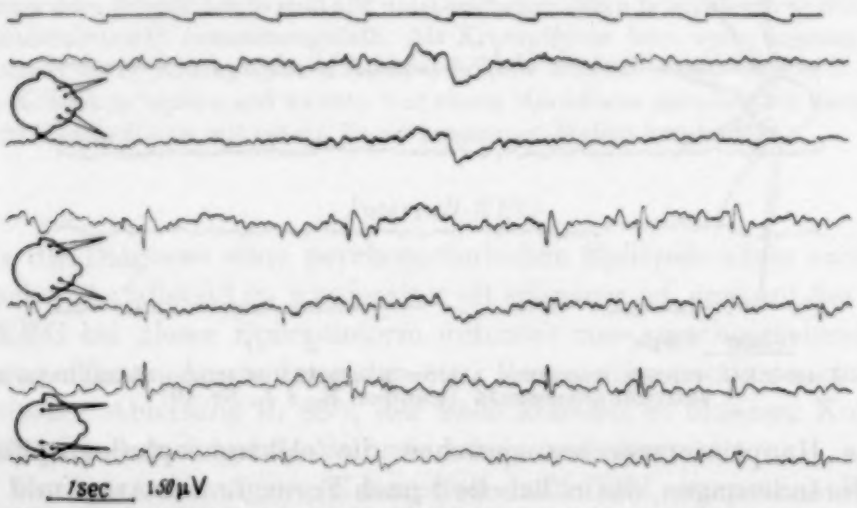


Abb. 4. Wach-EEG, bipolare Längsreihe. Bilateral asynchrone epileptogene Foci temporal und temporal-parietal. Grundaktivität dysrhythmisch (Wanda S., 10 J., Nr. 9)

Anteil temporaler Foci mit 66% (bzw. 58,5% des Gesamtkollektivs) auf, der sich auf 81% (bzw. 73% des Gesamtkollektivs) erhöht, wenn man die unter den Multifoci aufgeführten temporalen Herde und die temporalbetonten Halbseitenbefunde hinzunimmt (Abb. 1).

Auf eine weitere topographische Untergliederung der temporalen Herde haben wir verzichtet; die temporo-parietal liegenden Foci (Abb. 2) sind ebenfalls unter den temporalen Herden subsummiert. Bei den rechts oder links lokalisierten Herden

Tabelle 2. *Form und Häufigkeit der Störungen der Grundaktivität bei 121 Patienten mit Herdveränderungen*

Störungen der Grundaktivität	Zahl der Fälle	Lokalisation der Herdveränderungen				
		ganze Hemisph. (13 Fälle)	front.-präz. (9 Fälle)	temporal (79 Fälle)	parieto-occip. (6 Fälle)	Multifoci (14 Fälle)
Verlangsamung	49	9	3	28	2	7
Beschleunigung (nicht medikamentös)	—	—	—	—	—	—
Gen. paroxysmale langsame Wellen	21	—	3	15	1	2
Gen. 3/sec. spikes u. waves	23	—	2	16	5	—
Gen. atypische spikes u. waves	8	1	1	2	1	3
Grundaktivität o. B.	43	5	3	32	2	1

handelte es sich entweder um eine auch bei mehreren Untersuchungen konstante Seitenlokalisation oder um eine Lateralisation nach einer Seite (Abb. 3). Die unter bilateralen Temporalherden aufgeführten Foci waren entweder synchron (achtmal) oder asynchron (elfmal) (Abb. 4).

Damit bewegen wir uns hinsichtlich der Häufigkeit temporaler Veränderungen in der gleichen Größenordnung wie Meyer-Mickeleit (76%) und Gastaut (1) (75%), die ein gemischtes Krankengut untersuchten. Über noch höhere Werte berichten Gibbs u. Gibbs (88%) und Jasper und Mitarbeiter (90—95%); allerdings liegt bei Jasper insofern eine Auslese vor, als es sich überwiegend um Erwachsene einer neurochirurgischen Klinik handelt.

Generalisierte, kontinuierliche oder paroxysmale Störungen der Grundaktivität bei allen Patienten mit Herdveränderungen sind in Tabelle 2 zusammengestellt. Bemerkenswert ist hierbei die große Zahl von generalisierten, paroxysmalen, bilateral synchronen ϑ- oder δ-Schwankungen, die nicht selten ein parieto-occipitales Maximum aufweisen. Da dieser Befund im Intervall-EEG auch bei anderen Epilepsieformen im Kindesalter häufig anzutreffen ist, halten wir ihn bei Kindern nicht für spezifisch.

Bilateral synchrone oder halbseitig betonte Krampfentladungen (Abb. 5) sind bei psychomotorischen Anfällen Erwachsener im Intervall ungewöhnlich, im Kindesalter stellen sie — auch nach den Beobachtungen von GARSCHE sowie GLASER u. GOLUP und SARTESCHI u. ARDITO — einen häufigen Befund dar. Wie bei GLASER u. GOLUP überwogen in unserem

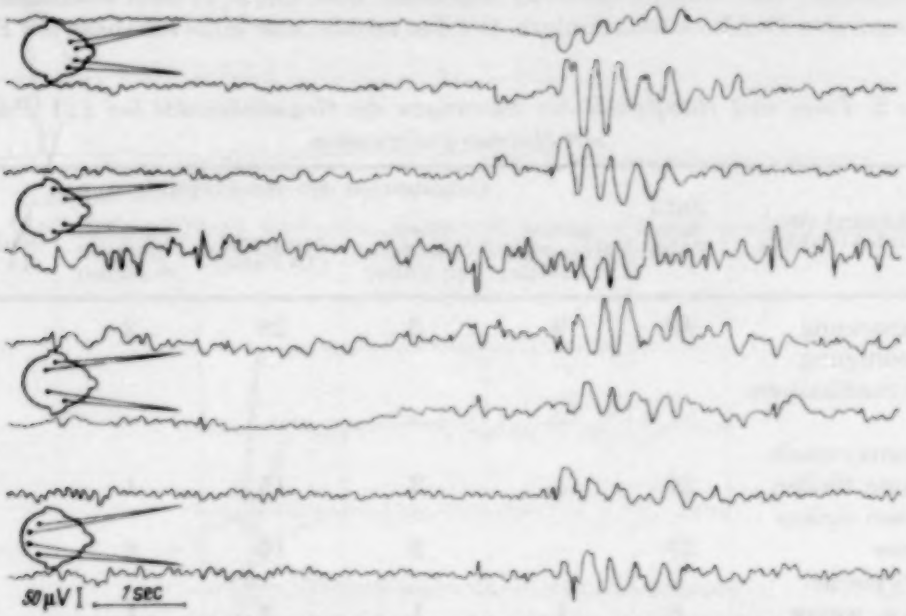


Abb. 5. Wach-EEG, bipolare Längsreihe. Mischfocus temporo-präzentral rechts mit parosysmalen kurzen, rechtsbetonten Gruppen von hohen δ- und ϑ-Schwankungen und niedrigen Krampfspitzen zu Beginn der Entladungen. Altersgemäße Grundaktivität (Detlev G., 13 J., Nr. 109)

Krankengut hierbei die 3/sec spikes und waves, die meist als Anfallsaktivität abzuleiten waren. Da die generalisierten Krampfentladungen häufiger in den jüngeren Altersgruppen anzutreffen waren und nach den Untersuchungen von GASTAUT sowie JASPER und Mitarbeiter im Erwachsenenalter praktisch ganz fehlen, darf man annehmen, daß dieser Befund mit der Hirnreifung zusammenhängt, die nach JUNG einen der wichtigsten Faktoren für die Morphologie der Krampfaktivität darstellt.

Leistungsfähigkeit der Provokationsmethoden

Durch die Anwendung verschiedener Provokationsverfahren erhöhte sich die Zahl pathologischer EEG-Befunde von 98 auf 130. Die Leistungsfähigkeit der einzelnen Methoden ist Tabelle 3 zu entnehmen.

Der am einfachsten durchführbare Hyperventilationsversuch (3 min intensive Überatmung) erwies sich dabei sowohl zur Focusprovokation als auch zur Anfallsauslösung als sehr brauchbar. Die Ausbeute positiver Befunde mit Hilfe der Photostimulation (langsam ansteigende Flickerfrequenz mit Einzel- und Doppelblitzen) war gering; eine Anfallsauslösung gelang nicht. HERRLIN und GARSCHE sahen ebenfalls keinen

überzeugenden Effekt. VIZIOLI u. MARCHINI berichten über Hemmung temporaler Krampfentladungen durch Fotostimulation, ein Befund, den auch wir zweimal erheben konnten.

Tabelle 3. *Resultate verschiedener Provokationsmethoden bei kindlichen psychomotorischen Epilepsien*

Art der Provokation	Resultat					Zahl der Untersuchungen
	Anfallsauslösung	Focusprovokation	Aktivierung	negativ	Focushemmung	
Hyperventilation	32	37	83	294	4	450
Photostimulation	—	3	13	188	2	206
Schlaf	2	8	25	46	6	87
Aneuxol	5	7	9	12	—	33
Cardiazol	2	1	1	1	—	5

Eine überragende Bedeutung wurde der Schlafprovokation von GIBBS u. GIBBS zugeschrieben. Sie beobachteten eine Steigerung von Herdbefunden um 58% besonders in den ersten Schlafstadien. Auch KAYTOR

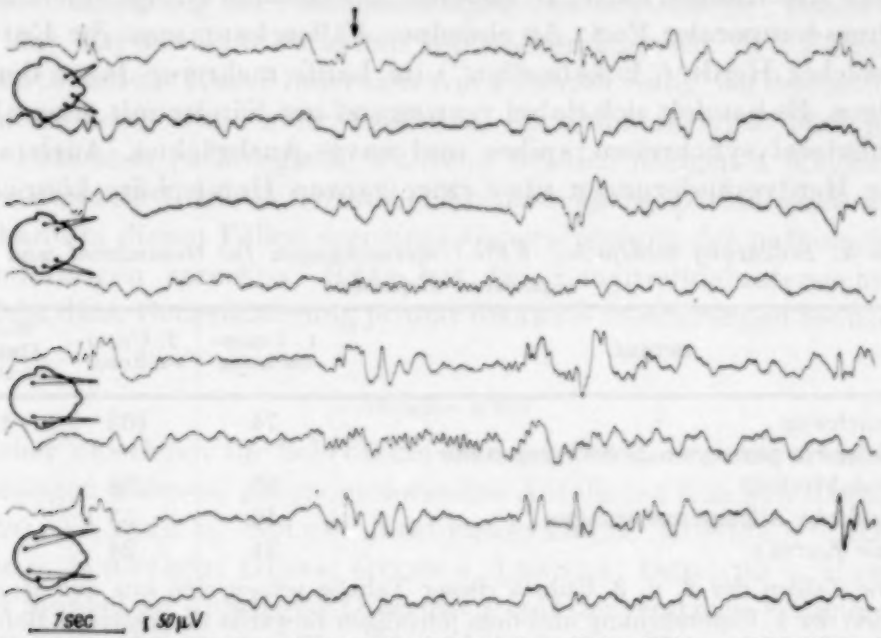


Abb. 6. Schlaf-EEG, bipolare temporale Längsreihe. Bei mittlerer Schlaftiefe (Schlafspindeln bei ↓) Provokation eines Krampffocus über dem rechten Temporalgebiet. Spindelreduktion im Focusgebiet (Hans B., 7 J., Nr. 125)

und Mitarbeiter, welche die elektrische Aktivität des Hippocampus mit Tiefenelektroden ableiteten, fanden im leichten Schlaf bzw. bei Dösigkeit eine Aktivierung von Krampfspitzen. Die Zahl zusätzlicher positiver Befunde durch die Schlafprovokation ist nach unseren Ergebnissen geringer als bei GIBBS. Zu den gleichen Ergebnissen kamen GLASER, GOLUP, GARSCHE sowie GLOOR und Mitarbeiter (Abb. 6).

CHRISTIAN u. HALLEN machten die Beobachtung, daß sich durch langsame i.v. Injektion von Aneuxol (Aminophenazon) sowohl klinisch als auch elektrencephalographisch psychomotorische Anfälle auslösen lassen, und zwar besonders bei Patienten, die auch an Spontananfällen dieser Art leiden. Die positiven Ergebnisse dieser Methode stehen nach unseren Erfahrungen ebenso wie bei der Cardiazolprovokation in keinem Verhältnis zu der Gefährlichkeit der Methode (Auslösung generalisierter Krampfanfälle).

EEG-Verlaufsuntersuchungen

Eine Reihe von Autoren hat auf die große Bedeutung wiederholter EEG-Untersuchungen hingewiesen. Wenn man, wie wir es getan haben, die EEG-Kontrollen auch in mehrmonatigen bzw. mehrjährigen Intervallen durchführt, erhöht sich nicht nur die Zahl signifikanter Befunde, es ergeben sich auch wertvolle Aufschlüsse über Fragen der Fokalisation, Focusmigration, Focusmetamorphose und Focusregression.

Die Zunahme positiver Befunde durch Mehrfachuntersuchungen läßt sich aus Tabelle 4 ablesen. Sie zeigt ferner eine auffällige Zunahme von Herdbefunden, die sich nicht allein damit erklären läßt, daß ein stets vorhandener Herd bei der Erstuntersuchung zufällig inaktiv war und bei späteren Ableitungen aktiv. In höheren Altersstufen erfolgt eine absolute Zunahme temporaler Foci. An einzelnen Fällen kann man die Entwicklung solcher Herde („Fokalisation") im Laufe mehrerer Jahre deutlich verfolgen. Es handelt sich dabei vorwiegend um Kinder mit generalisierten, bilateral synchronen spikes und waves-Ausbrüchen. Auch ausgedehnte Herdveränderungen über einer ganzen Hemisphäre können auf

Tabelle 4. *Bedeutung mehrfacher EEG-Untersuchungen für Gesamtzahl und Form positiver Befunde*

Befund	1. Untersuchung	2. Untersuchung[1]	Weitere Untersuchungen[1]
Focusnachweis	74	103	121
Generalisierte paroxysmale Störungen der Grundaktivität	33	36	38
Unspezifische Allgemeinstörungen	49	53	58
Normale Kurven	31	24	5

[1] Die Zahlen der 2. u. 3. Rubrik dieser Tabelle setzen sich aus den positiven Befunden der 1. Untersuchung und dem jeweiligen Zuwachs an positiven Befunden zusammen.

temporal begrenzte Foci zusammenschrumpfen oder es tritt nach mehrfach normalem EEG plötzlich ein Focus auf. Diese Tendenz zur Herdbildung mit wachsender Krankheitsdauer dürfte einerseits mit der Hirnreifung und -differenzierung zusammenhängen, anderseits muß auch an die Möglichkeit einer iktogenen Focusbildung durch große Anfälle gedacht werden, die gerade die Bevorzugung des Temporallappens erklären würde.

Bei der Besprechung der temporalen Foci wurde bereits erwähnt, daß die Herde nicht immer unilateral sind, sondern bei mehrfachen Untersuchungen die Seite wechseln können. Es muß angenommen werden, daß es sich hierbei entweder um einen tiefliegenden Primärherd handelt, der einmal den linken und dann den rechten Temporallappen aktiviert, oder daß eine bilaterale Herdbildung mit wechselnder Aktivität vorliegt.

Das von Gibbs, Gillen u. Gibbs beschriebene Phänomen der „Focusmigration" von parieto-occipital nach temporal konnten wir nicht beobachten. Auch die Untersuchungen von Isler u. Hess an ihrem Krankengut ergaben keinen Anhalt für diese Annahme. Eine gewisse regionale Inkonstanz epileptogener Foci sahen wir bei Kindern mit ausgedehnten hirnorganischen Veränderungen.

Bereits Garsche hat auf die relativ geringe Formalkonstanz der temporalen Herdveränderungen im Kindesalter hingewiesen. Während er häufiger eine Verwandlung von Foci langsamer Wellen in epileptogene Foci fand, konnten wir mehrfach beobachten, daß mit zunehmendem Alter ein epileptogener Focus von einer fokalen Dysrhythmie oder Verlangsamung abgelöst wurde. Wir möchten für dieses Phänomen den Begriff „Focusmetamorphose" vorschlagen.

Eine Umkehrung des Fokalisationsphänomens stellt die „Focusregression" dar, die wir bei 9 Patienten beobachten konnten. In 2 Fällen normalisierte sich die Kurve innerhalb von 4 Jahren völlig, bei den restlichen 7 Kindern verschwand zwar der Focus, die Grundaktivität blieb jedoch bei 3 Patienten pathologisch, während bei den übrigen 4 Kindern die vorher normale Grundaktivität bei Focusrückgang pathologisch wurde. Man kann in diesen Fällen von einer Generalisierung der pathologischen Veränderungen sprechen. Hess hat bei Longitudinaluntersuchungen ebenfalls diese Generalisierung primär fokaler Veränderungen beobachten können.

Anfalls-EEG

Bisher existieren im Schrifttum nur vereinzelt Berichte über EEG-Ableitungen während psychomotorischer Anfälle bei Kindern (Garsche; Ardito; Glaser u. Golup; Niedermeyer (2); Howell; v. Hedenström u. Schorsch; Gibbs, Gibbs u. Lennox; Delgado u. Hamlin). Dieser Mangel an Anfalls-EEG beruht 1. auf der relativen Seltenheit der Paroxysmen, die nur zufällig während der kurzen Zeitspanne der Ableitung auftreten, und 2. auf den durch die Automatismen bedingten Bewegungsartefakten, welche die Verwertbarkeit der Kurven beeinträchtigen oder unmöglich machen.

In unserem Kollektiv kam es 49mal während der Ableitung zu Anfällen und zwar 41mal durch Provokationsmethoden und 8mal spontan. Von diesen Kurven waren 18 durch Artefakte unbrauchbar, so daß 31 EEG ausgewertet werden konnten. Hierbei fanden sich folgende sechs Anfallsmuster:

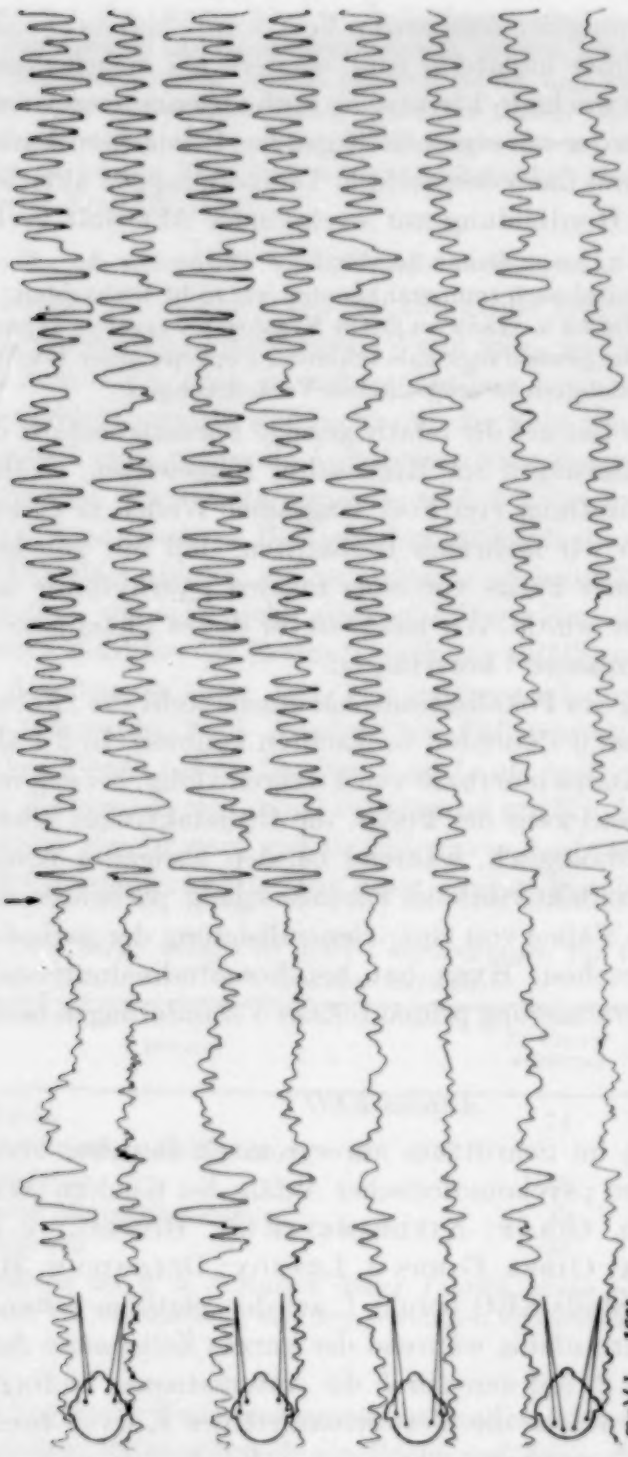


Abb. 7. Anfalls-EEG (spontan), bipolare Längsreihen. Generalisierte, bilateral synchrone 5—6/sec-Wellen, vorher 4 sec anhaltende Depression der Grundaktivität. Anfallsbild: Während der Depression der Grundaktivität wird der Patient plötzlich blaß, faßt sich mit der rechten Hand an den Bauch, dabei suchende Augenbewegungen bei weiten Pupillen. Dann Würg- und Schluckbewegungen, leichte Lippencyanose. Nach 1½ min richtet sich der Junge auf, reißt mit beiden Händen die EEG-Haube vom Kopf und blickt verlegen um sich. Auf Befragen berichtet er über ein komisches vom Hals zum Kopf hochsteigendes Gefühl zu Anfallsbeginn, für den Rest des Ictus besteht Amnesie. Anfallsdauer: 102 sec. Bei ↓ Ende der Aura (Klaus Pf., 6 J., Nr. 79)

1. Bilateral synchrone, generalisierte oder fokale langsame, steile Aktivität (Abb. 7). Dieses von GIBBS, GIBBS u. LENNOX erstmals beschriebene und für psychomotorische Anfälle als charakteristisch bezeichnete Anfallsmuster zeigte sich bei 8 Patienten. Den steilen ϑ- oder δ-Wellen ging meist eine mehrere Sekunden anhaltende Depression der Grund-

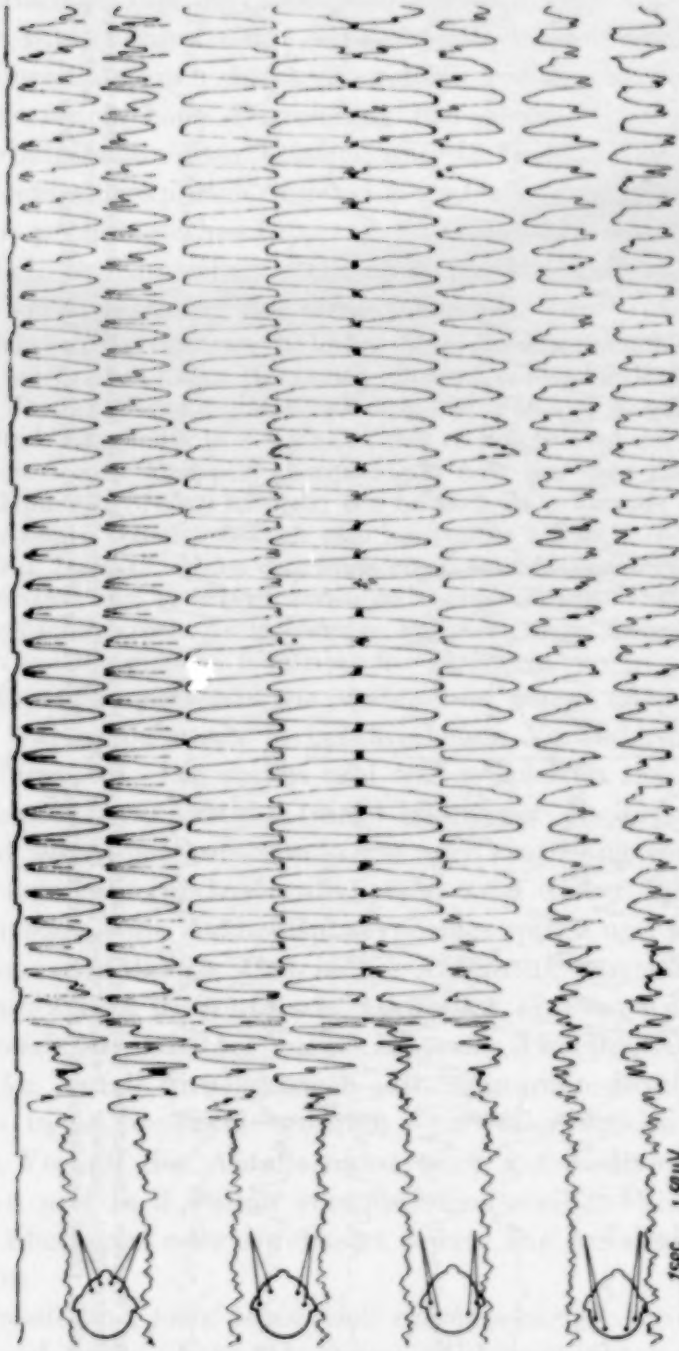


Abb. 8. Anfalls-EEG (spontan), hintere Querreihe. Verlangsamung der Grundaktivität ohne Herdveränderungen. Im Anfall generalisierte, bilateral synchrone, regelmäßige 3/sec spikes und waves, gegen Anfallsende in 2/sec spikes und waves übergehend. Anfallsbild: Keine Aura, plötzlicher Bewußtseinsverlust, starrer Blick, Drehung der Bulbi und des Kopfes nach oben, Nestelbewegungen mit den Händen, Schmatz-, Kau- und Schluckbewegungen bei gleichzeitig bestehender Hypersalivation, zeitweise Apnoe, Gesichtsblässe, gegen Anfallsende starke Gesichtsrötung. Anfallsdauer: 55 sec (Veronika Sch., 11 J., Nr. 27)

aktivität voraus, die auch von anderen Autoren beobachtet wurde. Die Anfallsdauer schwankte zwischen 40 sec und 2½ min. Drei dieser Paroxysmen traten spontan auf, die restlichen fünf wurden provoziert (zweimal Hyperventilation, einmal Cardiazol, zweimal Aneuxol).

2. Generalisierte bilateral synchrone 3/sec spikes und waves (Abb. 8). Dieses für pyknoleptische Absencen charakteristische elektrische Anfallsbild zeigte sich bei 8 Fällen zwischen 5 und 12 Jahren. Die enge

Abb. 9. Anfalls-EEG (spontan) bipolare Längsreihe. Hohe, z. T. asynchrone generalisierte ϑ- und δ-Aktivität mit irregulär eingeschobenen Krampfspitzen. Anfallsbild: Unbestimmte Aura, tonische Drehbewegung des Kopfes und Rumpfes nach links, unverständliches Gemurmel, hochroter Kopf, weite reaktionslose Pupillen, gegen Anfallsende Erbrechen und Einnässen. Anfallsdauer: 95 sec. Bei ↓ klinischer Anfallsbeginn (Klaus B., 7 J., Nr. 100)

Verwandtschaft mit den Absencen dokumentiert sich sowohl durch das klinische Bild (Fehlen einer Aura, Apnoe, starrer Blick, Häufigkeit der Paroxysmen) als auch durch die relativ leichte Auslösbarkeit im Überatmungsversuch. Eine Abgrenzung von Absencen ist klinisch durch die stets vorhandenen Automatismen und die längere Anfallsdauer möglich; elektrencephalographisch findet sich im Gegensatz zur Pyknolepsie regelmäßig ein pathologisches Intervall-EEG mit uni- oder bilateralen temporalen Foci, rhythmischen δ-Gruppen parieto-occipital oder einer allgemeinen Verlangsamung der Grundaktivität.

Die Mehrzahl der Autoren, die bisher dieses Anfallsmuster bei psychomotorischen Anfällen beschrieben haben (Garsche; Glaser u. Golup; Niedermeyer (2); Penfield u. Jasper; Roger und Mitarbeiter, Guinena u. Taher; Cossa u. Martin; Fuster und Mitarbeiter u. a.), glaubt, daß es sich hierbei um eine Sonderform der psychomotorischen Epilepsie (Kreindler) oder um eine kindliche Vorstufe der Temporalepilepsie (Jung) handelt. Wir betrachten es als eine Sonderform, die, wie später zu zeigen sein wird, auch eine bestimmte klinische Verlaufsform aufweist. Delgado u. Hamlin, denen es gelang, einen solchen Anfall synchron mit Schädeldachelektroden und Tiefenelektroden im Temporallappen abzuleiten, beobachteten einen oberflächlich nicht nachweisbaren Primärfocus im Temporallappen, der offenbar einen centrencephalen Schrittmacher aktivierte.

3. Atypische, generalisierte spikes und waves (Abb. 9). Bei drei Patienten traten die unter 2. beschriebenen Veränderungen in abgewandelter Form auf: Die spikes und waves spielten sich nur langsam ein, ihre Frequenz war instabil (meist langsamer als 3/sec) und die Grundaktivität wurde bei Anfallsende erst nach einer längeren Phase langsamer Wellen erreicht. Im Intervall hatten zwei dieser Patienten Multifoci, einer kurzdauernde Ausbrüche atypischer spikes und waves. Auch dieser elektrische Anfallstyp wird in der Literatur verschiedentlich erwähnt (v. Hedenström u. Schorsch, Garsche, Gastaut u. a.).

4. Fokale bzw. fokal beginnende langsame Aktivität (Abb. 10). In 5 Fällen setzte der Anfall hirnelektrisch mit langsamen rhythmischen, unilateralen — meist temporal betonten — ϑ- oder δ-Schwankungen ein, die sich im Verlauf des Anfalls meist auch auf andere Hirnregionen ausbreiteten und in 3 Fällen von niedrigen steilen Wellen bzw. Krampfspitzen überlagert oder durchsetzt waren. Die Anfallsdauer betrug 35 sec bis 3 min.

5. Fokale bzw. fokal beginnende rasche niedrige Aktivität oder atypische spikes und waves (Abb. 11). Dieses Bild beobachteten wir bei weiteren 5 Patienten (Alter 5—14 Jahre); die Anfallsdauer schwankte zwischen 40 und 180 sec.

6. Keine sichere Anfallsaktivität. Auch dieser negative Befund, den wir bei 2 Kindern (Alter 8 und 11 Jahre) erheben konnten, ist von mehreren Autoren beschrieben worden (Gastaut (2), Jasper, Pertuisset u. Flanigin, v. Hedenström u. Schorsch u. a.). Durch gleichzeitige elektrocorticographische Untersuchung oder Registrierung mit Tiefenelektroden

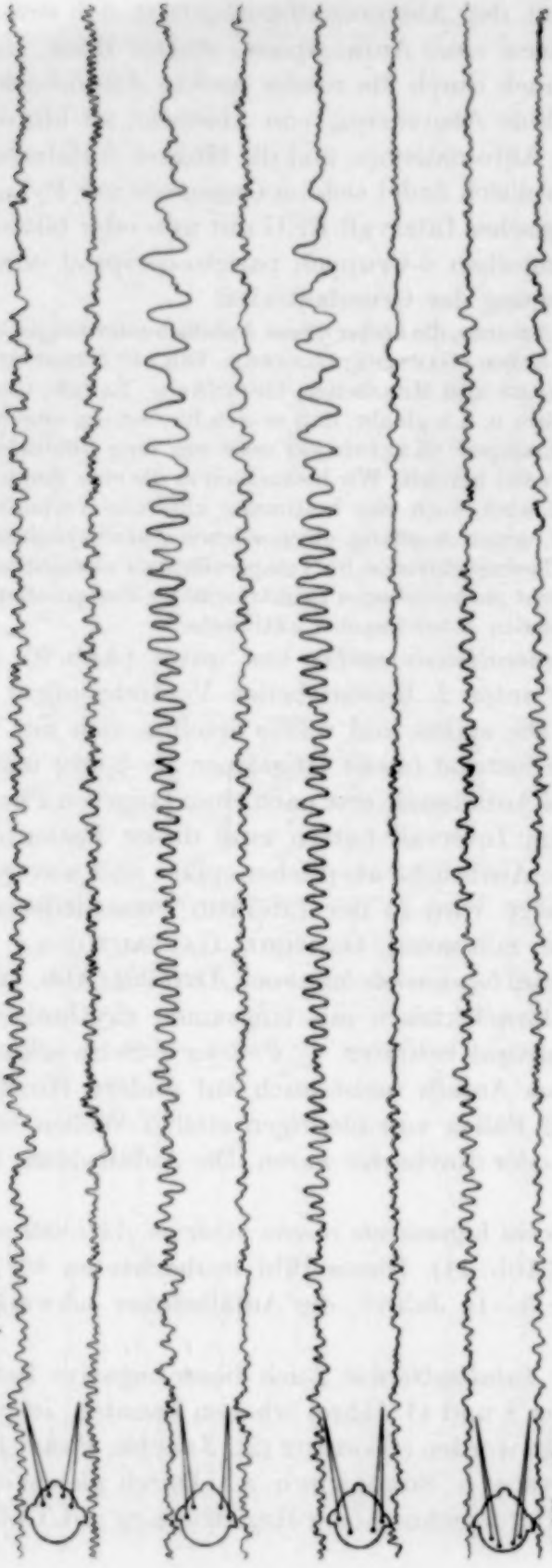


Abb. 10. Anfalls-EEG (spontan), bipolare Längsreihe. Rhythmische ϑ-Wellen, die sich unter Amplitudenanstieg auf δ-Wellen verlangsamen und streng auf den linken Temporallappen beschränkt bleiben. Anfallsbild: geringe Kopfdeviation nach rechts, Gesichtsröte, keine sichere Bewußtlosigkeit. Subjektiv komisches Schwindelgefühl im Kopf, hört Stimmen der Umstehenden leiser als vorher und versteht nicht, was gesprochen wird. Anfallsdauer: 19 sec (Joseph W., 12 J., Nr. 11)

konnten JASPER und Mitarbeiter und DELGADO u. HAMLIN auch bei diesen Anfällen Krampfaktivität nachweisen. JASPER nimmt an, daß entweder die Entladungen zur Aktivierung eines Unterdrückersystems füh-

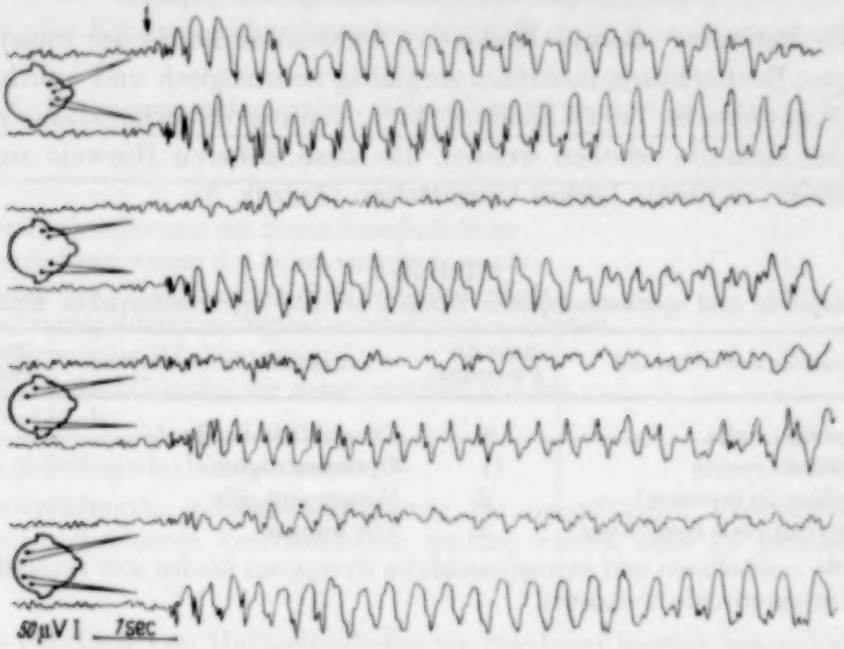


Abb. 11. Anfalls-EEG (durch Hyperventilation provoziert), bipolare Längsreihe. Über der rechten Hemisphäre 2½—3/sec spikes und waves; links präzentral Fortleitung der Krampfaktivität, geringe Fortleitung parietal und occipital. Anfallsbild: Ohne Aura plötzlich einsetzende Bewußtseinstrübung, tonische Drehung von Kopf und Bulbi nach links, Anheben des linken Armes, Scharrbewegungen mit beiden Füßen, Brummlaute. Anfallsdauer: 75 sec. Bei ↓ klinischer Anfallsbeginn. (Günther K., 6 J., Nr. 77)

ren oder daß sie in subcorticalen Gebieten stattfinden, die keine oder nur mangelhafte Verbindungen zur Konvexität besitzen.

Die Zahl der Anfalls-EEG bei Kindern ist bisher zu gering, um statistisch verwertbare Aussagen über elektroklinische Korrelationen zu gestatten. Soviel kann jedoch — in Übereinstimmung mit den Befunden bei Erwachsenen — gesagt werden, daß ein für psychomotorische Anfälle spezifisches hirnelektrisches Anfallsmuster nicht existiert.

Somato-pathologische Befunde

Körperliche Entwicklung

Die körperliche Entwicklung war bei 106 unserer Patienten altersgemäß. Konstitutionelle Abwegigkeiten im Sinne eines dysplastischen Habitus lagen bei 18 Patienten vor, davon hatten 4 degenerative Stigmata (Ohrmuscheldysplasie, Vierfingerfurche, Hexadaktylie, Mikrognathie, grobe Zahnanomalien). Eine Adipositas fand sich neunmal, eine Mikrosomie zweimal (dyscerebraler und familiärer Minderwuchs). Die auffällige Häufung dysplastischer Typen stimmt mit den Beobachtungen

von JANZ bei Erwachsenen gut überein. Von allen anderen Autoren liegen bisher keine entsprechenden Untersuchungen vor.

Neurologische und ophthalmologische Befunde

Alle Patienten unseres Kollektivs wurden im Laufe der meist vieljährigen Beobachtung mehrfach sorgfältig neurologisch und ophthalmologisch untersucht. Bei 19 Kindern (14%) konnten dabei konstante neurologische Befunde erhoben werden, die einen sicheren Hinweis auf eine organische cerebrale Läsion vermittelten (Tabelle 5).

Tabelle 5
Neurologische und ophthalmologische Befunde bei 135 psychomotorischen Epilepsien

Neurologischer Befund	Zahl der Patienten	Ophthalmologischer Befund	Zahl der Patienten
Hemiparese links	8	Chorioiditische Herde	1
Hemiparese rechts	11	Opticusatrophie	1
Cerebellare Symptome[1]	2	Stauungspapille	1
Extrapyramidale Symptome[1]	3	Strabismus	6

[1] Die cerebellaren und extrapyramidalen Symptome fanden sich zusätzlich bei den hemiparetischen Patienten.

Flüchtige postparoxysmale neurologische Störungen oder neurologische Mikrosymptome (9 Fälle) wie inkonstanter oder fraglicher Babinski, Hyperreflexien, inkonstante oder geringe Reflexdifferenzen usw. sind in der obigen Aufstellung nicht vertreten.

Grobe neurologische Ausfälle sind demnach bei psychomotorischen Epilepsien relativ selten, eine Tatsache, die auch NIEDERMEYER (3), GARSCHE u. SCHÖNFELDER, GLASER u. DIXON betonen.

Röntgenbefunde (Schädelleeraufnahmen und Pneumoencephalogramme)

Die bei allen 135 Kindern durchgeführten Schädelleeraufnahmen (z. T. stereoskopisch) ergaben folgende Befunde: Vermehrung der Impressiones digitatae sechsmal, Verkleinerung einer Schädelhälfte bzw. grobe Asymmetrien 14mal, Makrocephalus einmal, multiple intrakranielle Verkalkungen (postencephalitisch) einmal, vergrößerte Sella viermal. Da eine Vermehrung der Impressiones im Kindesalter nicht sicher als pathologisches Phänomen zu verwerten ist, bleiben nur 20 abnorme Befunde. EARLE und Mitarbeiter fanden unter ihren Erwachsenenpatienten auffallend viele mit Verkleinerung einer Schädelhälfte, besonders der Fossa temporalis, ein Befund, den andere Autoren (JANZ, MEYER-MICKELEIT) nicht beschreiben.

Ein Luftencephalogramm führten wir bei 53 Patienten durch, bei allen übrigen wurde der Eingriff von den Angehörigen abgelehnt. Hierdurch

entsteht insofern ein gewisser Auslesefaktor, als bei kurzer Krankheitsdauer, seltenen oder milden Anfällen oder bei Fehlen neurologischer und psychischer Symptome die Eltern im allgemeinen vor diagnostischen Eingriffen dieser Art zurückschrecken. Die pathologischen Befunde, die wir bei 81% der Kinder erheben konnten sind in Tabelle 6 zusammengestellt.

Tabelle 6. *Pneumoencephalographische Befunde*[1] *bei 53 psychomotorischen Epilepsien*

Art des Befundes	Zahl d. Patient.
Unilaterale Erweiterung des Seitenventrikels links	15
Unilaterale Erweiterung des Seitenventrikels rechts	11
Verziehung bzw. Deformierung eines Seitenventrikels	9
Bilateral mäßig dilatierter Seitenventrikel (davon viermal Erweiterung des III. Ventrikels)	7
Bilateral starke Dilatation der Seitenventrikel und des II. Ventrikels	1
Sichere pathologische Befunde insgesamt	43 (81%)

[1] Seitendifferente Subarachnoidalfüllung bei unauffälligem Ventrikelsystem (fünfmal) und fehlende Ventrikelfüllung (einmal) wurden nicht als pathologisch angesehen.

Die Häufung von Halbseitenbefunden erscheint hierbei besonders bemerkenswert, da sie auf fokale hirnorganische Läsionen hinweisen. Die Erweiterung der Seitenventrikel war in 3 von 26 Fällen auf das Temporalhorn begrenzt. Bei 22 Patienten mit pneumoencephalographischem Halbseitenbefunden lag der elektrencephalographische Focus auf der gleichen Seite, bei einem Fall auf der Gegenseite, bei den restlichen Patienten fanden sich doppelseitige EEG-Veränderungen. Es ergibt sich somit eine enge Korrelation zwischen elektrencephalographischen und pneumoencephalographischen Befunden.

Psychische Befunde

Wie bei den meisten Epilepsieformen im Kindesalter bestimmen auch bei den psychomotorischen Epilepsien die psychischen Veränderungen in vielen Fällen ganz wesentlich das klinische Krankheitsbild.

Seit der Verbesserung der antiepileptischen Therapie in den letzten 20 Jahren stehen jetzt häufig einer Rehabilitation bzw. Habilitation der Patienten die seelischen Veränderungen und Verhaltensstörungen im Wege. Sie sind daher vom ärztlich-sozialen Gesichtspunkt aus mitunter von größerer Bedeutung als die Anfälle selbst.

Da wir den Krankheitsverlauf aller Patienten unseres Kollektivs in der Regel über mehrere Jahre verfolgen konnten, ergab sich hinsichtlich der psychischen Veränderungen ein Längsschnittbild, in dem die Dynamik solcher Störungen zutage tritt. Eine Einschränkung ist insofern zu

machen, als der eventuelle Einfluß medikamentöser antiepileptischer Therapie auf den Spontanverlauf aus verständlichen Gründen nicht eliminiert werden konnte.

Dauerveränderungen

Intelligenzstörungen. Bei allen Patienten wurde mindestens ein Intelligenztest (Binet-Simon oder Bühler-Hetzer) durchgeführt; das Verhalten während der stationären Beobachtung und die Schulleistungen haben wir mitverwertet, wenn keine optimalen Testbedingungen vorhanden waren. Die Verteilung der IQ bzw. EQ war folgende: $<60 = 3$ Patienten (2%); 60—80 = 39 Patienten (29%); 80—100 = 72 Patienten (53%); $>100 = 21$ Patienten (16%). Bei 31% der Patienten bestand also eine Oligophrenie. Vergleichbare Untersuchungen im Kindesalter liegen bisher nur von Niedermeyer (3) (42% mit Intelligenzrückstand) und Glaser u. Dixon (32% mit IQ zwischen 70 und 80) vor.

Der Intelligenzstand unserer retardierten Patienten zu *Beginn* des Anfallsleidens war z.T. aus eigenen Untersuchungen bekannt, in der Mehrzahl der Fälle konnten wir uns nur auf die Angaben der Eltern bzw. die Schulleistungen stützen. Nahezu die Hälfte (19 Patienten) dieser Gruppe war bereits vor Ausbruch der Anfälle sicher debil; weitere 10 waren sehr wahrscheinlich intellektuell retardiert. Bei den restlichen 13 Kindern verzeichneten wir während der mehrjährigen Beobachtung einen Verlust bereits erworbener psychischer Leistungen (sechsmal langsam und zweimal relativ rasch) oder eine intellektuelle Entwicklungshemmung.

Für die sich unter unseren Augen vollziehende Regression ergab sich klinisch keine verbindliche Ursache; iktogene Schäden durch zusätzliche generalisierte Krampfanfälle kamen nur bei einem Teil der Patienten in Frage.

Wesensänderungen und Verhaltensstörungen. Nach den Untersuchungen von Bamberger u. Matthes zeichnen sich unter den Wesensveränderungen kindlicher Epilepsien zwei Hauptsyndrome ab: das erethisch-hyperkinetische und das enechetische Syndrom. Daneben existieren noch eine Reihe von Verhaltensstörungen, die z.T. Übergangsformen zwischen diesen beiden Syndromen darstellen, z.T. als Reaktion auf die Krankheit selbst oder das Milieu anzusehen sind. Wir sind uns der Grenzen einer solchen kategorialen Betrachtung im psychischen Bereich durchaus bewußt, sehen aber darin die einzige Möglichkeit, ein größeres Kollektiv statisch zu bearbeiten.

Das *erethisch-hyperkinetische Syndrom* läßt sich nach Heinze, Kramer u. Pollnow, Ounsted, Bamberger u. Matthes psychopathologisch folgendermaßen kennzeichnen: Elementare, dranghaft wirkende motorische Unruhe; Mangel an Ausdauer

infolge pathologisch verkürzter Aufmerksamkeitsspanne; Unfähigkeit zu konzentriertem Spiel; sprunghafter Wechsel von einem Reizobjekt zum anderen; fehlende Ermüdbarkeit; Stimmungslabilität bei Vorherrschen einer dysphorischen Stimmungslage; oberflächliche Affekte und Affektinkontinenz durch Mangel an Hemmungsmechanismen (ROBERTIELLO).

Das *enechetische Syndrom* ist durch folgende Züge charakterisiert: Verlangsamung, Antriebsarmut und Interesselosigkeit; auffällige Perseverationstendenz, die sich besonders im Rohrschachtest erfassen läßt; erschwerte Auffassungsgabe und Mangel an Phantasie; mitunter plump wirkende Vertraulichkeit und Zudringlichkeit. Manche Patienten der Gruppe sind läppisch, unselbständig, einfältig und infantil, bei anderen kommen starke egozentrische Tendenzen zum Durchbruch und äußern sich in Geiz, Verschlagenheit und Bösartigkeit. Motorisch sind die Kinder im allgemeinen unbeholfen oder langsam, was ebenso wie die Perseverationstendenz recht deutlich in dem einfachen Baumtest zum Ausdruck kommt.

Unter den 135 psychomotorischen Epilepsien waren 85 (63%) unabhängig vom Intelligenzstand als psychisch abwegig anzusehen, und zwar unter Verwendung der oben angegebenen Kategorien erethisch: 26 Patienten (20%), enechetisch: 43 Patienten (32%). Sonstige psychische Auffälligkeiten bestanden bei 16 Patienten (11%).

Berücksichtigt man die Altersverteilung in den einzelnen Gruppen, so ergibt sich, daß das erethisch-hyperkinetische Syndrom nach dem 6. Lebensjahr selten ist, während das enechetische Syndrom in der Vorpubertät und Pubertät in Erscheinung tritt.

Die Anamnesen unserer Patienten mit enechetischem Syndrom ergaben, daß bei 23 von 43 Kindern ohne Wechsel der Anfallsform das erethisch-hyperkinetische Syndrom im Laufe mehrerer Jahre in das enechetische überging. Bei einigen unserer Patienten, die wir über 5 Jahre ständig kontrollierten, konnten wir diese Metamorphose selbst beobachten. Ebenso häufig scheint sich jedoch aus dem erethisch-hyperkinetischen Syndrom ein psychopathologisches Bild zu entwickeln, das dem von MAUZ und KRÄPELIN beschriebenen leicht erregbaren, explosiblen, haltlosen und abenteuerlustigen Epileptikertyp des Erwachsenenalters entspricht. Die Restgruppe von 16 Patienten mit gemischten psychopathologischen Zügen zeigte keine besondere Altersbevorzugung.

Ein spezifisches psychopathologisches Syndrom existiert nach unseren Untersuchungen für die psychomotorische Epilepsie im Kindesalter ebensowenig wie für die übrigen Epilepsieformen. Es fällt jedoch auf, daß unter den psychischen Veränderungen bei psychomotorischen Paroxysmen das enechetische Syndrom im Vordergrund steht.

Dieses Überwiegen enechetischer Züge, das auch von JANZ, HALLEN, GIBBS u. GIBBS, MEYER-MICKELEIT, RODIN u. a. bei Erwachsenen beobachtet werden konnte, läßt vermuten, daß außer der Abhängigkeit vom Lebensalter auch die *Epilepsieform* bzw. die primär oder sekundär beteiligten Strukturen des Temporallappens eine Rolle spielen.

Episodische Störungen

Die episodischen psychischen Störungen sollen hier nur insofern Berücksichtigung finden, als sie außerhalb der epileptischen Anfälle stehen. *Längerdauernde Dämmerzustände*, wie sie bei Erwachsenen auftreten, haben wir bei unseren Patienten nicht gesehen. Nicht selten kam es dagegen zu *phasenhaften Verstimmungen*, entweder endogen oder exogen im Zusammenhang mit der antiepileptischen Therapie bzw. dem damit erzwungenen Rückgang der Anfälle. Dieses Phänomen ist bei Erwachsenen in letzter Zeit von GIBBS, EVERETT u. RICHARDS; CHRISTIAN; LANDOLT; GASTAUT (2), LORENTZ DE HAAS u. MAGNUS; SCHORSCH u. v. HEDENSTRÖM, bei Kindern von BAMBERGER u. MATTHES; GLASER u. DIXON und MATTHES beschrieben worden.

Die Kinder sind während dieser Verstimmungszustände mehrere Tage lang gereizt, quengelig, spielunlustig, bösartig, aggressiv oder ablehnend, stumpf, emotional gespannt und antriebsarm. Mitunter verschwinden die Störungen spontan oder sie münden in mehrere psychomotorische Anfälle, die dann von den Angehörigen geradezu als befreiend empfunden werden, da nachher die Stimmungslage in der Regel wieder ausgeglichen ist. Gelingt es, die Anfälle medikamentös zu beherrschen, so werden solche Verstimmungszustände in manchen Fällen provoziert, und zwar bei Patienten mit cyclischem Anfallsrhythmus um die Zeit der Paroxysmen. Bei diesen Patienten liegt offenbar eine medikamentös steuerbare Verschiebung zwischen epileptischen Anfällen und psychopathologischen Störungen vor.

Neben den Dämmerzuständen und Verstimmungen stellen die *Psychosen* im engeren Sinne die dritte Gruppe episodischer Störungen dar. Während sie bei psychomotorischen Epilepsien Erwachsener nicht selten zu beobachten sind (LANDOLT; GIBBS, EVERETT u. RICHARDS; VISLIE u. HENRIKSEN; CHRISTIAN u. a.), bilden sie im Kindesalter eine Ausnahme. So kam es unter unseren 135 Patienten bei drei Mädchen zu psychotischen Zuständen. Es ist bemerkenswert, daß diese drei Fälle die einzigen aus unserem epileptischen Gesamtkollektiv sind, die eine Psychose entwickelt haben.

In einem dieser Fälle (Margarete R., 11 Jahre, 1955 von MATTHES publiziert) hatte die Patientin optische und akustische Halluzinationen, Wahn- und Beeinträchtigungsideen, die mit Aggressionen gegen die Mitpatienten abwechselten. Zuhause sprang das Mädchen in einem solchen hochgradigen Erregungszustand aus dem Fenster des 2. Stockwerks in den Hof, ohne sich dabei ernstlich zu verletzen. Trotz überdurchschnittlicher Intelligenz mußte die Patientin daraufhin in einer geschlossenen Anstalt untergebracht werden.

Eine zweite Patientin (Ursula K., 16 Jahre, Nr. 53), die sich während eines mehrere Tage anhaltenden psychotischen Zustandes mit Angst- und Verfolgungsideen in die Küche einschloß und den Gashahn öffnete, konnte im letzten Augenblick gerettet werden. Auch sie wurde vorübergehend in einer geschlossenen Anstalt untergebracht. Inzwischen ist sie 20 Jahre alt, hat geheiratet und blieb psychisch unauffällig.

Die dritte Patientin (Elisabeth B., 13 Jahre, Nr. 14) nahm in einem depressiven Zustand mit Beeinträchtigungs- und Todesideen in suicidaler Absicht 20 Tabletten Mylepsin. Außer einer 24stündigen tiefen Bewußtlosigkeit und anschließendem 2 Tage anhaltendem Schwindel mit Erbrechen traten keine toxischen Wirkungen auf.

Literatur

Ardito, R.: Electroenceph. clin. Neurophysiol. **7**, 443 (1955).

Bamberger, Ph., u. A. Matthes: Anfälle im Kindesalter. Basel-New York: Karger 1959.

Christian, W.: Zbl. ges. Neurol. Psychiat. **137**, 142 (1956).

— u. O. Hallen: Nervenarzt **28**, 160 (1957).

Cossa, P., et P. Martin: Rev. neurol. **84**, 317 (1951).

Delgado, J. M. R., and H. Hamlin: Electroenceph. clin. Neurophysiol. **10**, 463 (1958).

Earle, K. M., M. Baldwin and W. Penfield: Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago) **69**, 27 (1953).

Fuster, B. C., C. Castells and B. Rodriguez: Arch. Neurol. (Paris) **71**, 466 (1954).

Garsche, R.: Arch. Kinderheilk. **153**, 27 (1956).

— u. Th. Schönfelder: Arch. Kinderheilk. **148**, 241 (1954).

Gastaut, H.: (1) The epilepsies. Electro-clinical correlations. Springfield (Ill.): Thomas Publ. 1954. — (2) Epilepsia (Boston) **2**, 59 (1953).

— and E. L. Gibbs: Atlas of Electroencephalography, Vol. II: Epilepsy, pp. 162—171. Cambridge (Mass.): Addison-Wesley Press Inc. 1952.

— — and W. G. Lennox: Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago) **50**, 111 (1943).

Gibbs, F. A., G. M. Everett and R. K. Richards: Dis. nerv. Syst. **10**, 47 (1949).

Gibbs, E. L., H. W. Gillen and F. A. Gibbs: Amer. J. Dis. Child. **88**, 596 (1954).

Glaser, G. H., and M. S. Dixon: Neurology (Minneap.) **6**, 646 (1956).

— and L. M. Golub: Electroenceph. clin. Neurophysiol. **7**, 329 (1955).

Gloor, P., C. Tsai and F. Haddard: Electroenceph. clin. Neurophysiol. **10**, 633 (1958).

— C. Tsai, F. Haddard and H. H. Jasper: Electroenceph. clin. Neurophysiol. **9**, 379 (1957).

Guinena, Y. H., and Y. Taher: Electroenceph. clin. Neurophysiol. **7**, 425 (1955).

Hallen, O.: Psychiat. Neurol. (Basel) **134**, 43 (1957).

Hedenström, J. v., u. G. Schörsch: Arch. Psychiat. Nervenkr. **196**, 627 (1958).

Heinze, H.: Z. ges. Neurol. Psychiat. **141**, 485 (1932).

Herrlin, K. M.: Electroenceph. clin. Neurophysiol. **6**, 573 (1954).

Howell, D. A.: Brain **78**, 199 (1955).

Isler, W., u. R. Hess: Wandernde epileptogene Foci im Kindesalter. Vortrag, Deutsche EEG-Gesellschaft, München 1959.

Janz, D.: Die Petit mal Epilepsien. Habilitationsschrift, Heidelberg 1955.

Jasper, H. H.: Electroenceph. clin. Neurophysiol. **1**, 405 (1949).

— B. Pertuisset and H. Flanigin: Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago) **65**, 272 (1951).

Jeras, J.: Temporallappenepilepsie bei Kindern. Vortrag, Deutsche EEG-Gesellschaft, München 1959.

Jung, R.: Zur Klinik und Elektrophysiologie des „Petit mal". IV. Internat. EEG-Kongreß, Brüssel 1957.

Kajtor, F., J. Hullay, L. Farago and K. Haberland: Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago) **80**, 25 (1958).

Kräpelin, E.: Psychiatrie. 8. Aufl., Bd. 3, S. 1149. Leipzig: Barth 1913.

Kramer, F., u. H. Pollnow: Mschr. Psychiat. **82**, 1 (1932).

Kreindler, A.: Aspects cliniques et considérations électroencéphalographiques d'actualitée sur le petit mal. IV. Internat. EEG-Kongreß, Brüssel 1957.
Landolt, H.: Serial electroencephalographic investigations during psychotic episodes in epileptic patients and during schizophrenic attacks. Lectures on Epilepsy. Amsterdam-New York-London-Princetown: Elsevier Publ. Comp. 1958.
Lorentz de Haas, A. M., and O. Magnus: Clinical and electroencephalographic findings in epileptic patients with episodic mental disorders. Lectures on Epilepsy. Amsterdam-London-New York-Princetown: Elsevier Publ. Comp. 1958.
Matthes, A.: Nervenarzt **32**, 2 (1961).
Mauz, F.: Die Veranlagung zu Krampfanfällen. Leipzig: Thieme 1937.
Meyer-Mickeleit, R. W.: Nervenarzt **24**, 331 (1953).
Niedermeyer, E.: (1) Schweiz. Arch. Neurol. Psychiat. **76**, 382 (1955).
— (2) Electroenceph. clin. Neurophysiol. **6**, 495 (1954).
— (3) Acta neurochir. (Wien) **5**, 25 (1957).
Ounsted, Ch.: Lancet **1955/II**, 303.
Penfield, W., and H. Jasper: Epilepsy and the functional anatomy of the human brain. Boston: Little, Brown & Co. 1954.
Robertiello, R. C.: Dis. nerv. Syst. **14**, 337 (1953).
Rodin, E. A., R. N. De Jong, R. W. Waggoner and B. K. Bacchi: Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago) **77**, 449 (1957).
Roger, J., A. Roger et H. Gastaut: Rev. neurol. **94**, 362 (1956).
Sarteschi, P., e R. Ardito: Neopsichiatria **22**, 209 (1956).
Schorsch, G., u. J. v. Hedenström: Arch. Psychiat. Nervenkr. **195**, 393 (1957).
Vislie, H., and G. F. Henriksen: Psychic disturbances in epileptics. Lectures on Epilepsy. Amsterdam-London-New York-Princetown: Elsevier Publ. Comp. 1958.
Vizioli, R., and E. Marchini: Electroenceph. clin. Neurophysiol. **7**, 444 (1955).

Privat-Dozent Dr. Ansgar Matthes, Universitäts-Kinderklinik, Heidelberg

Zeitschrift für Kinderheilkunde 85, 493—504 (1961)

Aus der Universitäts-Kinderklinik Erlangen (Direktor: Prof. Dr. A. Windorfer)

Über die thrombocytären Autosensibilisierungen

Von

R. Damerow

Mit 1 Textabbildung

(Eingegangen am 12. April 1961)

Nach der ersten Beschreibung von thrombocytären Autoantikörpern durch Evans u. a.[6, 7] wurden von einer ganzen Reihe von Autoren derartige Antikörper (AK) nachgewiesen, vor allem von Dausset, Stefanini, Moeschlin, Miescher, Kissmeyer-Nielsen und van Loghem.

Das beste Studienobjekt für Thrombocytenauto-AK ist der chronische Morbus Werlhof, während das Vorkommen von Auto-AK bei akuten Thrombopenien z. Z. noch umstritten ist. Bei essentieller chronischer Thrombopenie kann es, im Sinne der Leihimmunität, zu einem Übertritt der Auto-AK von der Mutter auf den Feten kommen. Im kindlichen Serum sind die AK dann noch längere Zeit nachweisbar.

Während nach der Veröffentlichung von Frank[9] lange Jahre als Ursache für den M. Werlhof das Knochenmark angeschuldigt wurde, glaubten Kaznelson u. a.[18, 19] an eine verstärkte Zerstörung der Thrombocyten in der Milz. Das Prinzip des „Milzhormons" wurde von einer Reihe von Autoren nachgewiesen. In letzter Zeit wurden auch in der Milz thrombocytenstimulierende[31], -hemmende[42] und -zerstörende Faktoren[42] beschrieben. Da von Benacerraf und Dreyfus erwiesen werden konnte, daß die Milz besonders viel Thromboplastin enthält, unterliegen diese Untersuchungen einer Einschränkung, da es sich auch um unspezifische Vorgänge handeln kann. Interessant sind die Untersuchungen von Stefanini[37] u. a. über die Lokalisation der Eliminierung der Thrombocyten. Mit Hilfe von Katheteruntersuchungen waren im Milzzufluß und -abflußgebiet keine signifikanten Unterschiede zu erheben. Im Tierversuch zeigte sich jedoch, daß nur bei Tieren mit intakter Milz durch die Verabfolgung von Serum mit Thrombocytenagglutininen eine langanhaltende Thrombopenie erzeugt werden konnte[38]. Die Kontrollversuche wurden an Tieren mit unterbundener A. lienalis und entfernter Milz durchgeführt. Splenektomierte Patienten reagieren jedoch danach mit einer Thrombopenie, so daß die Tierversuche nur beschränkten Wert haben[38]. Harrington[14] stellte demgegenüber fest, daß nur mit hochtitrigem Plasma bei splenektomierten Menschen eine Thrombopenie zu erzeugen ist. Da Milzhomogenat im Tierversuch eine stärkere Thrombopenie erzeugt als die gleiche Menge Serum von Patienten mit einer idiopathischen Thrombopenie, folgert Miescher[29], daß die Milz wahrscheinlich auch eine Funktion als Produktionsstätte der thrombocytären Auto-AK hat.

Die Anerkennung der Auto-AK wurde erst nach Überwindung der Ehrlichschen Auffassung vom Schutzmechanismus des „Horror autotoxicus" möglich. Ehrlich[5] glaubte, daß ein Organismus nur AK gegen

Antigene bilden kann, die er nicht besitzt bzw. a priori nicht besessen hat. Zur Aufklärung hierüber hat die Adjuvantientechnik wesentlich beigetragen. Wir wissen heute, daß viele Bakterien (vor allem Mycobact. tuberculosis) den Horror autotoxicus durchbrechen können, daß aber auch schon die sog. Adjuvansgemische Freunds[10], Wasser-in-Öl-Emulsionen mit einer lanolinartigen Substanz, Immunisierungen gegen arteigenes oder artfremdes Hirngewebe gestatten. Ein weiterer Beweis dafür wurde von Kabat, Wolf u. Bezer[16] erbracht, die unter Zugabe von Adjuvantien Affen mit ihrer eigenen Hirnsubstanz, die sie durch Lobektomie gewannen, mit dem Erfolg einer experimentellen Encephalomeylitis sensibilisierten. Dabei konnten z. T. organspezifische AK nachgewiesen werden. Zur Entstehung der Auto-AK werden besonders 4 Theorien diskutiert:

1. Nach Schmidt[36] entstehen Auto-AK durch den Reiz von Stromaantigenen, die bei dem physiologischen Abbau von Blutzellen frei werden und nun als Fremdkörper empfunden werden. Gegen diese Antigene, die lipoidartig sein sollen, bilden sich normalerweise Auto-AK, die jedoch wegen ihrer geringen Menge keine pathogenetische Bedeutung erreichen. Ein sichtbarer und damit pathologischer Effekt tritt erst auf, wenn durch irgendeine Noxe ein verstärkter Abbau von Blutzellen stattfindet, in dessen Gefolge auch die AK-Produktion entsprechend zunimmt.

2. Durch die Einwirkung von lebenden Krankheitserregern oder ihrer Stoffwechselprodukte (z. B. Viren und Mycobact. tuberculosis) wie auch anderer toxischer Substanzen exogener oder endogener Herkunft (wie vielleicht bei Tumoren) kommt es zu einer Strukturveränderung der körpereigenen Blutzellen, so daß sie als Fremdkörper, als Antigene im Körper wirken (Heilmeyer und Mitarbeiter). Während nun das Verständnis für die AK-Bildung gegen diese „entarteten" Zellen leichter fällt, bleibt unklar, warum diese AK auch gegen die unveränderten Zellen der gleichen Art ihre Wirkung entfalten können. Dies zu erklären ist uns möglich mit einem breiteren Wirkungsspektrum des Auto-AKs, der also auch die ursprünglichen, unveränderten Receptoren absättigen kann. Hier kann als Beispiel der Jay-Faktor (Tj^a) angeführt werden. Der entsprechende AK konnte gefunden werden bei einer Patientin, die an einem Carcinom litt. Er war aber nicht nur gegen das Carcinomgewebe, sondern auch gegen Erythrocyten gerichtet.

Da das Vorkommen eines Auto-AK nach Infektionen o. ä. selten ist, müssen wir noch einen weiteren konstitutionellen oder dispositionellen Faktor annehmen.

3. Als weitere Möglichkeit ist eine Entgleisung der Eiweißproduktion im Körper zu diskutieren, entweder durch Infektionen, exogene Reize, endogen oder funktionell. Es entstehen dabei Eiweißkörper, die zufällig auf die Receptoren der Blutzellen passen. Es sind also keine Auto-AK im

eigentlichen Sinne, sondern „Para-AK" (Schubothe). In diesem Zusammenhang kann auf die Möglichkeit, mit Hilfe von Pflanzenextrakten[23] eine erythrocytäre Agglutination zu erzeugen und auf das Forssman-Antigen hingewiesen werden. Auch diese Substanzen haben mit einem immunisatorischen Vorgang nichts zu tun und passen ebenfalls rein zufällig auf die Receptoren.

4. Ein vierter Erklärungsversuch umgeht die Entstehung eines Auto-AK und spricht nur von einem erweiterten Wirkungsspektrum. Danach sollen im Gefolge einer regulären Immunisierung durch das Eindringen körperfremder Substanzen während eines Infektes AK gebildet werden, die nicht nur gegen das ursprüngliche Antigen, sondern auch gegen Blutzellen gerichtet sind.

5. Eine Sonderstellung nehmen die allergischen AK (Moeschlin) ein, die nach Verabfolgung von Medikamenten entstehen können. Dausset[4], Miescher[25] und Moeschlin[30] gaben schematische Darstellungen des Unterschiedes im Mechanismus der Zellagglutination durch allergische oder, wie sie auch genannt werden, anaphylaktische AK und Auto-AK. Während es bei den Auto-AK zu einer Zellagglutination kommt, wie wir sie ähnlich bei den erythrocytären AK kennen, muß der gegen das Medikament gerichtete allergische AK erst durch das auslösende Medikament, das als Hapten vorliegen kann, komplettiert werden, um die Zellen zur Agglutination bringen zu können. Das heißt, wir dürfen eine Agglutination nur erwarten, wenn der spezifische AK *und* seine auslösende Ursache sich gleichzeitig im Serum befinden. Da die Eliminierung sehr unterschiedlich erfolgt, sind also positive Reaktionen mit Sicherheit nur im Frühstadium zu erwarten. In vitro haben wir jedoch die Möglichkeit, die sich im Serum allein befindenden AK durch die Zugabe des Medikamentes zum Antigen-AK-Komplex und damit zum Substrat des allergischen Agglutinins aufzubauen. Leider gelingt dies nur bei einigen Medikamenten, nicht aber bei denen, die erst im Körper zu Antigenen oder Haptenen umgewandelt werden (z. B. Pyramidon).

Die Abb. 1 zeigt den Mechanismus der allergischen Agglutination, wie wir ihn uns vorstellen.

Neben dieser Deutung des Reaktionsmechanismus der allergischen AK werden noch zwei weitere Theorien diskutiert. Bei der ersten verbindet sich das Allergen mit einem Blutzellprotein zum Vollantigen. Kommt es nun zum Antigen-Antikörperkomplex, so muß eine „direkte" Agglutination auftreten, da das Protein ja zur Blutzelle gehört und so diese bei der Vereinigung zwischen Protein, AK und Allergen mitreißt.

Die zweite Theorie unterscheidet sich von unserer Auffassung nur durch die Fixierung an der Blutzelle und zwar soll die Bindung auf nicht immunologischer Grundlage bereits mit dem AK oder dem Antigenkomplex stattfinden. Die Agglutination würde bei Allergenzufuhr leicht

verständlich, da ja die Zellen von den an ihnen haftenden AK oder Antigenkomplexen festgehalten werden.

Weitere Untersuchungen von Miescher u. a.[28] mit markiertem humanem γ-Globulin ergaben, daß der Antigen-Antikörperkomplex von

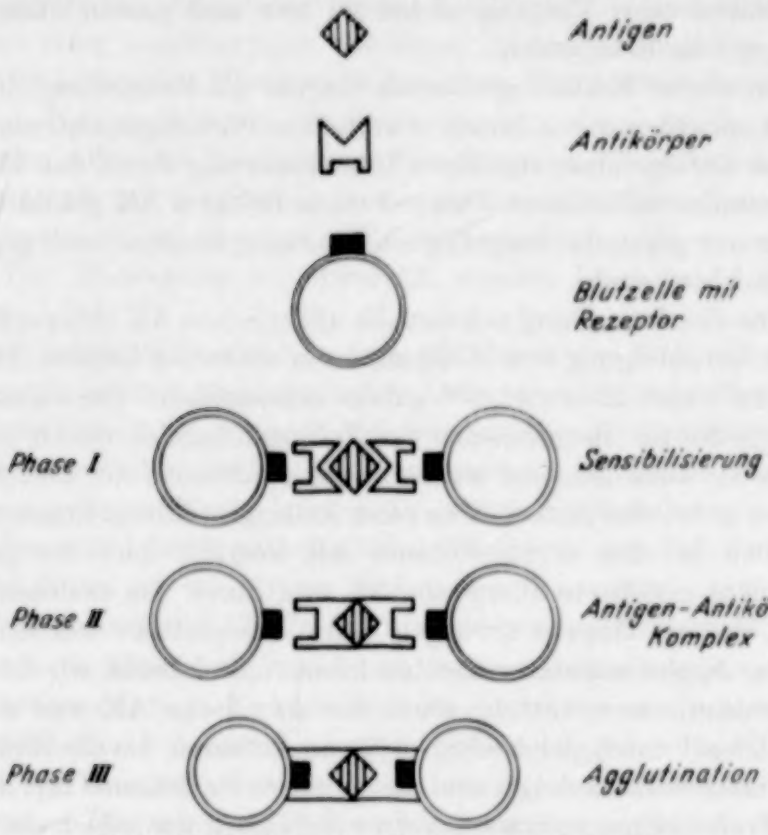


Abb. 1. Mechanismus der allergischen Agglutination

Leukocyten absorbiert wird, aber auch das Antigen allein, wenn auch in geringerem Maße, von Leukocyten gebunden werden kann. Somit kann die zweite Möglichkeit beim allergischen Geschehen nicht völlig ausgeschlossen werden.

Wie Harrington u.a.[13] und Mannheimer u.a.[24] mittels Plasma gelang auch Kissmeyer-Nielsen[21] durch Vollblutübertragungen von Thrombopeniepatienten auf gesunde Empfänger die Erzeugung einer Thrombopenie, ähnlich wie bei der Leukopenie. Die Überlebensdauer normaler Thrombocyten ist im Gefäßsystem von Patienten mit einer Thrombopenie verkürzt. Auch bei Kaninchen konnte Miescher[26, 29] eine Transfusionsthrombopenie, ja sogar einen anaphylaktoiden tödlichen Schock beobachten, der bei Vergleichstieren durch vorherige Splenektomie verhindert werden konnte, wie auch die Thrombocytenzahl bei den operierten Tieren weniger stark absank.

Im Serum enthaltene Agglutinine können durch Thrombocyten absorbiert werden, auch wurden Thrombocytenphagocytosen festgestellt.

Erst die Absorbierbarkeit der im Tierversuch eine Thrombopenie verursachenden AK gilt als Beweis für ihr Vorhandensein. Um Iso-AK ausschließen zu können, müssen grundsätzlich bei positiven Befunden Kontrollen mit entsprechenden Testthrombocyten erfolgen. REIMER[33] konnte zeigen, daß es auch bei gesunden Menschen zu einem Thrombocytensturz nach Frischblut-, Eigenblut- und Konservenbluttransfusionen, aber auch nach Verabfolgung von Plasma kommt.

In letzter Zeit sind positive indirekte Thrombocyten-Coombs-Teste veröffentlicht worden, jedoch gestaltet sich dieser Test durch das noch häufigere Waschen als beim direkten Thrombocyten-Coombs-Test technisch noch schwieriger.

Auch ein opsonierender und lytischer Effekt, wahrscheinlich der gleichen AK, wurde beschrieben, wobei beim ersteren die beladenen Thrombocyten durch Granulocyten und Monocyten phagocytiert werden; im letzteren Fall ist ein Komplementüberschuß notwendig[26].

Wie weit sich auch Reaktionen an der Gefäßwand abspielen, ist noch nicht völlig geklärt; es ist jedoch im Hinblick auf das klinische Bild der Purpura wahrscheinlich[17], daß sie auftreten.

Der Nachweis der Agglutination geschieht mit Hilfe der Thrombocytenagglutination, bei der man das Patientenserum auf ein Thrombocytenkonzentrat einwirken läßt[12]. Da sich die Thrombocyten ohne Schädigung mehrmals waschen lassen, können auch die AK, die an den Thrombocyten haften, mit Hilfe des direkten Thrombocyten-Coombs-Testes nachgewiesen werden[8].

Die Technik dieser Teste wurde in früheren Arbeiten[3] ausführlich beschrieben. Da die Thrombocytenagglutinationsmethode weniger empfindlich als die Transfusionsmethode ist, wurde versucht, die Empfindlichkeit zu steigern. Leider erhöhen sich dadurch auch die unspezifischen Ergebnisse.

KISSMEYER-NIELSEN[20] beschrieb eine Technik, bei der Erythrocyten mit Tannin vorbehandelt und mit einem Thrombocytenextrakt sensibilisiert werden. Sind thrombocytäre AK im Serum vorhanden, so kennzeichnet sich dies durch eine Hämagglutination. Leider erwies sich auch dieser Test als zu unspezifisch.

Erwähnt sei hier noch der Antiglobulin-Konsumptionstest nach STEFFEN[39, 40]. Auch MOULINIER[32] hat eine ähnliche Nachweismethode entwickelt. Dabei erfolgt ein Vergleich des Titers eines Antihumanglobulinserums vor dem Versuchsansatz mit dem Titer nach der Einwirkung von lyophilisierten Thrombocyten, die mit dem Serum zusammengebracht worden waren, das thrombocytäre AK enthält. Die Titerbestimmung wird mit Hilfe von D-Ery, die mit D-AK beladen wurden, durchgeführt. Es erfolgt dabei eine Titersenkung von 3—4 Stufen.

Wir konnten in weiteren Versuchen zeigen, daß es bei der Verunreinigung von Seren zu falsch positiven Reaktionen kommt[3]. Bereits nach sechsstündiger Serumbebrütung traten Spontanagglutinationen der Thrombocyten, besonders nach Verunreinigungen durch Mikrokokken, Streptokokken und Ps. aeruginosa auf, während Bact. prodigiosum die Thrombocyten nur sehr schwach und E. coli die Thrombocytenagglutination überhaupt nicht beeinflußten.

Als Beispiele von thrombocytären Autosensibilisierungen sollen vier Kasuistiken angeführt werden:

1. Bei einem zweijährigen Knaben (Prot.-Nr. 97/56) bestand seit 6 Monaten zunehmende Blutungsbereitschaft. Es fand sich ein Blutbild von 77% Hb und 3,91 Mill. Ery, 8900 Leukocyten mit normalem Differentialblutbild und nur 11730 Thrombocyten. Der Reticulocytenwert lag bei 39‰, das Gesamtbilirubin bei 0,40 mg-%. Die Blutungszeit betrug 8,30 min, die Gerinnungszeit 4,20 min. Pathologische Eiweißlabilitätsproben bestanden nicht. Im Urin waren keine pathologischen Veränderungen. BSR 20/48.

Im Sternalpunktat fielen besonders pathologisch veränderte Megakaryocyten mit Vacuolisierung des Plasmas und eine Verminderung ihrer Anzahl bei normaler Erythro- und Leukopoese auf. Ein Anhalt für eine Leukose bestand nicht.

Die immunhämatologischen Untersuchungen erbrachten eine positive Thrombocytenagglutination, während der Thrombocyten-Coombs-Test wegen der geringen Thrombocytenzahl nicht zu verwerten war. Im Erythrocyten- und Leukocytensystem war eine Sensibilisierung nicht nachweisbar.

Nach einer 15tägigen ACTH-Behandlung stiegen bereits die Thrombocytenwerte auf 18900 an, wobei die Thrombocytenagglutination noch schwach positiv ausfiel.

Tabelle 1. *Verlauf der immunhämatologischen Untersuchungsergebnisse bei einem Fall von idiopathischer Thrombopenie.* Fall 1 (97/56), 2 Jahre. Dauer der Erkrankung: 6 Monate

	Hb %	Ery Mill.	Leukocyten	Thrombocyten × 1000	Erythrocyten Coombstest dir.	Coombstest indir.	Kälte-Aggl.	Leuko-Aggl.	Thrombocyten Aggl.	CT
	53	2,54	8900	7,6	∅	∅	∅	∅	+	∅?
15 Tage unter ACTH	84	3,78	8700	18,9	∅	∅	∅	∅	(+)	∅?
6 Wochen nach ACTH	97	4,50	9800	18,0	∅	∅	∅	∅	∅	∅
7 Wochen nach ACTH	97	4,60	10000	26,5	∅	∅	∅	∅	∅	∅
11 Wochen nach ACTH	107	4,81	13400	125,0	∅	∅	∅	∅	∅	∅

Die anderen immunhämatologischen Untersuchungen verliefen wie vorher negativ. Unter der weiteren ACTH-Cortisonbehandlung hielten sich die Thrombocyten in dieser Höhe und die Thrombocytenagglutination fiel 6 Wochen nach dieser Therapie negativ aus. Ohne Bluttransfusionen hatte sich auch das rote Blutbild bereits kurze Zeit nach der Behandlung normalisiert. Die Blutungsneigung war geringer geworden, jedoch noch nicht vollständig erloschen. Erst im weiteren Verlauf stiegen

die Thrombocytenwerte bis auf 125000 an und Kontrolluntersuchungen 3 Monate nach der Aufnahme erbrachten in allen Reaktionen negative immunhämatologische Ergebnisse. Blutungsneigungen waren nicht mehr nachweisbar.

Die immunhämatologischen Verhältnisse gibt die Tabelle 1 wieder.

2. Der zweite Fall, ein fünfjähriges Mädchen (Prot.-Nr. 82/56), wurde von uns ambulant untersucht, nachdem seit 3 Monaten eine Blutungsbereitschaft bestand. Auch dieses Blutbild ergab einen Hb von 78% und 3,68 Mill. Ery. Die Leukocytenzahl war mit 6200 wie auch das Differentialblutbild normal. Die Reticulocytenzahl betrug 53‰. Es konnten jedoch nur 368 Thrombocyten nachgewiesen werden und so fiel auch die Blutungszeit mit 15,30 min bei einer Gerinnungszeit von 4,40 min verlängert aus, während die Retraktion vollständig aufgehoben war. Milz und Leber waren nicht palpabel, im Urin keine pathologischen Veränderungen, BSR 6/15.

Eine zuerst durchgeführte immunhämatologische Untersuchung erbrachte negative Ergebnisse. Bei einer Wiederholung konnte jedoch eine sehr deutliche Thrombocytenagglutination festgestellt werden, während auch hier der Thrombocyten-Coombs-Test wegen der geringen Thrombocytenzahl keine verwertbaren Ergebnisse zuließ. Im Erythrocyten- und Leukocytensystem waren keine Sensibilisierungen nachweisbar.

Nach 6 Wochen wurde das Kind zur Behandlung stationär aufgenommen. Die Thrombocytenzahl betrug 784, während das übrige Blutbild keine wesentlichen Veränderungen erfahren hatte. Die starke Blutungsbereitschaft bestand weiter. Die Eiweißlabilitätsproben verliefen negativ. Die Price-Jones-Kurve war eingipflig bei 7,5. Die Hämolyse bei der NaCl-Resistenzbestimmung begann bei 0,40 und war bei 0,30 beendet.

Im Sternalpunktat konnte eine normale Erythro- und Myelopoese, jedoch eine Vermehrung pathologischer Megakaryocyten beobachtet werden. So fanden sich Zusammenballungen von 4—8 Zellen mit Kernpygnose und Veränderungen der Plasmastruktur mit Abschnürungen granulafreier „Plättchen" sowie Vacuolisierung des Plasmas und wolkige Strukturveränderungen.

Tabelle 2. *Verlauf der immunhämatologischen Untersuchungsergebnisse bei einem Fall von idiopathischer Thrombopenie.* Fall 2 (82/56), 5 Jahre. Dauer der Erkrankung: 3 Monate

	Hb %	Ery Mill.	Leukocyten	Thrombocyten × 1000	Erythrocyten Coombstest dir.	Coombstest indir.	Kälte-Aggl.	Leuko-Aggl.	Thrombocyten Aggl.	Thrombocyten CT
	78	3,68	6200	0,36	∅	∅	∅	∅	∅	∅ ?
Kontrolle	80	3,80	6500	0,38	∅	∅	∅	∅	+ +	∅ ?
Kontrolle	82	3,92	6200	0,78	∅	∅	8	∅	∅	∅ ?
Kontrolle	88	4,23	10500	0,84	∅	∅	∅	∅	+ +	∅ ?
Unter ACTH	98	4,47	19600	13,40	∅	∅	64	∅	∅	∅ ?
Kontrolle	96	4,74	7200	9,48	∅	∅	64	∅	∅	∅ ?

Bei einer weiteren immunhämatologischen Kontrolle konnte das Thrombocytenagglutinin nicht mehr festgestellt werden, während 4 Wochen später die Thrombocytenagglutination wieder deutlich positiv ausfiel. Trotz der schwankenden Ergebnisse der Thrombocytenagglutination glaubten wir doch eine Sensibilisierung im Thrombocytensystem annehmen zu müssen und verabfolgten deshalb Cortison und später ACTH. Daraufhin stieg die Thrombocytenzahl innerhalb von 5 Wochen auf

13410 an. Eine zur gleichen Zeit durchgeführte immunhämatologische Untersuchung ließ, wie auch eine erneute Kontrolluntersuchung im Abstand von weiteren zwei Wochen, eine Sensibilisierung nicht mehr erkennen.

Bei diesem Krankheitsbild konnte ein gegen das Thrombocytensystem gerichteter AK nachgewiesen werden, jedoch scheint er zur Auslösung der Thrombopenie nicht allein verantwortlich gewesen zu sein. Für das Vorhandensein eines AK würde

Tabelle 3. *Verlauf der immunhämatologischen Untersuchungsergebnisse bei einem Fall von Panhämocytopenie.* Fall 3 (4/55), 30 Jahre. Dauer der Erkrankung: 1½ Jahre

	Hb %	Ery Mill.	Leukocyten	Thrombocyten × 1000	Erythrocyten Coombstest dir.	Erythrocyten Coombstest indir.	Erythrocyten Kälte-Aggl.	Leuko-Aggl.	Thrombocyten Aggl.	Thrombocyten CT
	83	3,48	2350	84,8	∅	./.	64	+	+	+
12 Tage unter ACTH	89	4,67	9500	299,0	∅	./.	./.	(+)	./.	./.
7 Tage nach ACTH	88	4,80	3200	268,8	./.	./.	./.	./.	∅	∅

einerseits die wohl eindeutige Reaktion der Thrombocytenzahl auf die Cortison- und ACTH-Medikation sprechen. Das Vorliegen eines anderen, nicht faßbaren Faktors muß deshalb in Erwägung gezogen werden, weil die Thrombopoese während der ganzen Zeit niemals normalisiert werden konnte und weil der Nachweis des AK nicht lückenlos, sondern nur in bestimmten Abständen gelang.

Auch hier sollen die serologischen Ergebnisse tabellarisch dargestellt werden (Tabelle 2).

3. Bei dem dritten Fall einer 30jährigen Patientin (Prot.-Nr. 4/55), die uns aus der II. Medizinischen Universitätsklinik der Charité zur ambulanten Untersuchung überwiesen wurde, war seit 1½ Jahren ein Nachlassen der Leistungsfähigkeit, Schmerzen bei der Nahrungsaufnahme im Oberbauch und eine Gewichtsabnahme von 24 kg aufgetreten. Die Leber war 3 cm unter dem Rippenbogen, die Milz nicht palpabel. Es bestand ein Blutbild von 83% Hb, 3,48 Mill. Ery, während 2350 Leukocyten und 121800 Thrombocyten gezählt werden konnten. Bilirubin war nur indirekt mit 0,47 mg-% nachweisbar. Während des Krankenhausaufenthaltes kam es zu einem weiteren Absinken der Leukocyten bis auf 2300, wie auch die Thrombocytenzahl um 100000 schwankte. Die Serumlabilitätsproben fielen positiv aus.

Bei der Sternalpunktion konnte ein mäßig regenerationsgestörtes Mark mit erheblicher Reifungsdissoziation besonders der Leuko- und Thrombopoese festgestellt werden. Eine Laparoskopie ließ eine leicht vergrößerte Leber mit den makroskopischen Zeichen einer Hepatitis und Perihepatitis erkennen. Der histologische Befund bestätigte eine chronische Hepatitis. Ferner wurde eine Pankreatitis diagnostiziert.

Die immunhämatologischen Untersuchungen erbrachten bei noch weiterem Absinken der Thrombocyten auf 84800 eine deutliche Thrombocytenagglutination, einen positiven Thrombocyten-Coombs-Test und eine positive Leukocytenagglutination. Im Erythrocytensystem war eine Sensibilisierung nicht nachweisbar.

Bereits 12 Tage nach der ACTH-Behandlung waren die Leukocyten auf 9150, die Thrombocyten auf 271600 angestiegen. Während die Leukocytenagglutination jetzt noch ein schwach positives Ergebnis erbrachte, war eine Sensibilisierung im

Erythrocytensystem auch diesmal nicht nachweisbar. Unter der weiteren ACTH-Behandlung hielten sich die Leukocyten und Thrombocyten in normalen Grenzen. 7 Tage nach Absetzen der ACTH-Behandlung war jedoch bereits eine erneute Verringerung der Leukocytenzahl auf 3200 zu erkennen, während die Thrombocyten mit 268800 unverändert blieben. Zu diesem Zeitpunkt waren auch die Thrombocytenagglutinationen und der Thrombocyten-Coombs-Test negativ. Dieser Fall darf

Tabelle 4. *Verlauf der immunhämatologischen Untersuchungsergebnisse bei einem Fall von Panhämocytopenie.* Fall 4 (15/55), 27 Jahre. Dauer der Erkrankung: 5 Monate

	Hb %	Ery Mill.	Leukocyten	Thrombocyten × 1000	Erythrocyten Coombstest dir.	Erythrocyten Coombstest indir.	Erythrocyten Kälte-Aggl.	Leuko-Aggl.	Thrombocyten Aggl.	Thrombocyten CT
	72	3,53	2300	56,4	+	./.	16	+++	+	+

also als Panhämocytopenie mit Autosensibilisierung im Thrombocyten- und Leukocytensystem beurteilt werden, wobei die Entstehung der AK durch eine chronische Hepatitis ausgelöst oder zumindest begünstigt sein dürfte.

Die Tabelle 3 zeigt den Verlauf der immunhämatologischen Reaktionen.

4. Auch der 4. Fall, eine 27jährige Patientin (Prot.-Nr. 15/55), wurde von uns auf Wunsch der II. Medizinischen Universitätsklinik der Charité untersucht.

Schon seit 5 Monaten bestand eine Endomyokarditis, jedoch war bei der Aufnahme für einen floriden Entzündungsprozeß am Herzen kein Anhalt mehr. Es deuteten jedoch eine 5 cm vergrößerte Leber sowie präödematöse Hautveränderungen an Händen und Unterschenkeln auf eine Insuffizienz hin. Hämatologisch bestand eine Panhämocytopenie mit 72% Hb, 3,53 Mill. Ery, 2000 Leukocyten mit normalem Differentialblutbild und 56480 Thrombocyten.

Die immunhämatologischen Untersuchungen ließen eine Sensibilisierung in allen drei Blutsystemen erkennen und zwar fiel der direkte Erythrocyten-Coombs-Test, wie auch die Thrombocytenagglutination und der Thrombocyten-Coombs-Test positiv aus, besonders stark jedoch die Leukocytenagglutination.

Das Sternalpunktat zeigte eine Hyperplasie mit deutlichen Schädigungszeichen und Reifungsstörungen. Es erfolgte eine Fokalsanierung einschließlich Tonsillektomie und Entfernung dentogener Foci. Laparoskopisch konnte eine Splenomegalie festgestellt werden. — Auf Wunsch der Patientin erfolgte die Entlassung, bevor eine ACTH-Behandlung durchgeführt werden konnte.

Die Tabelle 4 stellt die hämatologischen und serologischen Ergebnisse gegenüber.

Nach der ersten Beschreibung eines thrombocytären allergischen AK im Jahre 1949 durch ACKROYD[2] bei einer Sedormidpurpura sind eine ganze Reihe derartiger Sensibilisierungen bekannt geworden. Schon seit 1909 ist durch ACHARD u. AYNAUD[1] bekannt, daß beim anaphylaktischen Schock eine Thrombopenie auftritt. Sie zeigten sogar schon die Agglutinabilität der Thrombocyten durch das Antigen im Blut sensibilisierter Tiere. Durch weitere Mitteilungen[22] wurde die Spezifität des Antigens bestätigt. Die Ansammlung der Agglutinate in den Capillaren konnte jedoch erst 1950 nachgewiesen werden[34]. Blut von Tieren mit einem anaphylaktischen Schock erzeugt bei gesunden Kontrolltieren eine Zelldepression[28] und so führten ROHR[35] und HEILMEYER[15] den Begriff der

anaphylaktischen Thrombopenie ein und setzten dadurch die Thrombopenie bei medikamentösen Überempfindlichkeiten in Beziehung zu derjenigen beim anaphylaktischen Schock. Wie Ackroyd[2] eine Purpura durch Sedormid verursacht sah, beschrieb einen ähnlichen Vorgang Grandjean[11] bei einer Chininmedikation. In der folgenden Zeit wurde

Tabelle 5. *Verlauf der immunhämatologischen Untersuchungsergebnisse bei einem Fall von medikamentöser Allergie.* Fall 5 (123/56), 46 Jahre. Dauer der Erkrankung: 1 Monat

	Hb %	Ery Mill.	Leukocyten	Thrombocyten 1000 ×	Erythrocyten Coombstest dir.	Erythrocyten Coombstest indir.	Erythrocyten Kälte-Aggl.	Leuko-Aggl.	Thrombocyten Aggl.	Thrombocyten CT
7 Std nach Fibrex	69	3,33	8600	4,79	8	4	./.	∅	+++	∅?
3 Tage nach ACTH	./.	./.	./.	190,70	2	1	8	∅	∅	∅?

eine Anzahl von thrombocytären Allergien beschrieben, von denen nur die auslösenden Medikamente hier kurz genannt seien. Und zwar waren es Chinidin, Sedormid, Chinin, Sulfamezathin, Streptomycin, Neoteben und Pyrazolonderviate. Wir konnten entsprechende thrombocytäre allergische AK finden bei Fibrex, Gantrisin (hier wohl als Begleit-AK) und Algamon C. Der Nachweis dieser AK erfolgt, wie schon angegeben, mit Hilfe der Thrombocytenagglutination bzw. des Thrombocyten-Coombs-Testes, wobei man evtl. das auslösende Allergen, wenn es bereits als Hapten vorliegt, dem Reaktionsgemisch in vitro hinzugeben kann[41]. Will man seine lytischen Fähigkeiten prüfen, so muß Komplement im Überschuß hinzugefügt werden. Durch die passive Übertragung von Patientenblut ist es möglich, bei gesunden Versuchspersonen eine Thrombopenie zu erzeugen[41].

Trotz klinischer Abhängigkeit der Thrombopenie von medikamentösen Applikationen gelingt es nicht immer, den Nachweis der allergischen AK zu erbringen, wie z. B. beim Digitoxin[27]. Als typisches Beispiel einer medikamentösen thrombocytären Allergie sei der Fall einer 46jährigen Patientin (Prot.-Nr. 123/56), die wir auf Wunsch der II. Medizinischen Universitätsklinik der Charité untersuchten, kurz angegeben.

Drei Tage vor der Aufnahme hatte die Patientin wegen Zahnschmerzen an zwei Tagen je 1 Tablette Fibrex eingenommen (0,3 g Phenacetin, 0,1 g Acid. acetylosalic., 0,03 g Coffein und 0,03 g Chinin).

Die Aufnahme erfolgte, als nach einer Zahnextraktion am gleichen Tage eine sehr starke und anhaltende Blutung auftrat. Es waren außerdem punkt- bis einpfennigstückgroße Hämatome an den unteren Extremitäten festzustellen. Anamnestisch war eine Blutungsbereitschaft seit drei Wochen beobachtet worden und zwar kam es zu Nasenbluten, das durch lokale Behandlung zum Abklingen gebracht worden war. Zwei Wochen vor der Aufnahme waren nach der Extraktion von drei Zähnen ebenfalls stärkere Blutungen beobachtet worden. Im Blutbild bestand eine Anämie

von 69% Hb, 3,33 Mill. Ery bei 8600 Leuko- und nur 4790 Thrombocyten. Im Urin war kein pathologischer Befund zu erheben. Milz und Leber waren nicht palpabel.

Die immunhämatologischen Untersuchungen erbrachten eine stark positive Thrombocytenagglutination, während der Thrombocyten-Coombs-Test auch hier wieder wegen der geringen Thrombocytenzahl nicht zu verwerten war. Gleichzeitig fielen die direkten und indirekten Erythrocyten-Coombs-Teste positiv aus. Eine sofort einsetzende ACTH-Behandlung ließ die Thrombocyten innerhalb von drei Tagen auf 190740 wieder ansteigen. Die jetzt wiederholten immunhämatologischen Untersuchungen konnten im Thrombocytensystem die Sensibilisierung nicht mehr nachweisen, während sie im Erythrocytensystem noch schwach festgestellt werden konnte (Tabelle 5).

Auf Grund des Nachweises des thrombocytären allergischen AK, der nach Elimination des Medikamentes nicht mehr festzustellen war, kann das Medikament als auslösende Ursache für die AK-Bildung und damit für die Thrombopenie angesehen werden.

Zusammenfassung

Es wurde ein kurzer Überblick über die thrombocytären Autoaggressionskrankheiten gegeben und die diagnostischen sowie die therapeutischen Möglichkeiten veranschaulicht, wobei aus unserem Krankengut typische Thrombopenien, Panhämocytopenien und medikamentöse thrombocytäre Allergien ausgewählt und dargestellt werden konnten.

Erst die Durchführung eines vollständigen immunhämatologischen Status gestattete uns einen Einblick in den Zustand der Sensibilisierung. So konnten auch Begleit-AK erkannt werden und damit die Mitbeteiligung eines anderen Zellsystems ihre Erklärung finden.

Die Krankengeschichten stammen aus meiner Tätigkeit an der Universitäts-Kinderklinik der Charité (damaliger Direktor Professor Dr. F. H. Dost) sowie aus der II. Medizinischen Universitätsklinik der Charité (Direktor Prof. Dr. A. Krautwald). Für die entgegenkommende Überlassung aller klinischen Daten möchte ich noch einmal danken.

Literatur

[1] Achard, Ch., et M. Aynaud: C. R. Soc. Biol. (Paris) **2**, 83 (1903).
[2] Ackroyd, J. F.: Clin. Sci. **7**, 249 (1948).
[3] Damerow, R.: Klinik und Praxis der Immunhämatologie. Jena: Fischer 1958.
[4] Dausset, J., et G. Malinvaud: Rev. Prat. (Paris) **4**, 2931 (1954).
[5] Ehrlich, P.: Gesammelte Arbeiten zur Immunitätsforschung. Berlin: Hirschwald 1904.
[6] Evans, R. S., and R. T. Duane: Blood **4**, 1196 (1949).
[7] — K. Takahashi, R. T. Duane, R. Payne and Liu Chi-Kong: A. M. A. Arch. intern. Med. **87**, 48 (1951).
[8] Flückiger, P., u. A. Hässig: Acta haemat. (Basel) **12**, 339 (1954).
[9] Frank, E.: Berl. klin. Wschr. **1915**, 490.
[10] Freund, J., E. R. Stern and M. Pisani: J. Immunol. **57**, 179 (1947).
[11] Grandjean, L. C.: Acta med. scand. **131** (Suppl. 213), 165 (1948).
[12] Gurevitch, J., and D. Nelken: Sang **26**, 113 (1955). — Nature (Lond.) **173**, 356 (1954). — Acta med. orient. (Tel-Aviv) **14**, 44 (1955). — J. Lab. clin. Med. **44**, 562 (1954).

[13] Harrington, W. J., C. C. Sprague and R. D. Lange: J. Amer. med. Ass. **150**, 1193 (1952).
[14] — — V. Minnich, C. V. Moore, R. C. Aulvin and R. Dubach: Ann. intern. Med. **38**, 433 (1953).
[15] Heilmeyer, L., u. H. Begemann: Handbuch inn. Med., 4. Aufl., Bd. II, Berlin: Göttingen-Heidelberg: Springer 1951.
[16] Kabat, E. A., A. Wolf and A. E. Bezer: Science (Lancaster, Pa.) **104**, 362 (1946).
[17] Katsura, H.: Trans. jap. path. Soc. **14**, 152 (1924).
[18] Kaznelson, P.: Z. klin. Med. **87**, 133 (1919).
[19] — Wien. klin. Wschr. **1916**, 1451.
[20] Kissmeyer-Nielsen, F.: Vox Sang. (Basel) **3**, 123 (1953).
[21] — Acta haemat (Basel) **9**, 337 (1953).
[22] Kopeloff, N., and L. M. Kopeloff: J. Immunol. **40**, 471 (1941).
[23] Käüpe, M.: Z. Hyg. (Lpz.) **136**, 200 (1953).
[24] Mannheimer, E., E. E. Reimer u. E. Windhager: Wien. Z. inn. Med. **35**, 493 (1954).
[25] Miescher, P.: Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **60**, 262 (1954).
[26] — S. Cruchaud u. G. Hemmeler: Helv. med. Acta **19**, 434 (1952).
[27] — and O. Ritter: Int. Arch. Allergy **4**, 253 (1953).
[28] — R. Straessle et A. Miescher: Sang **26**, 76 (1955).
[29] — A. Vannotti, S. Cruchaud and G. Hemmeler: J. exp. Med. **10**, 265 (1952).
[30] Mofschlin, S.: Ann. paediat. (Basel) **182**, 255 (1954).
[31] Moolten, S. E.: J. Mt. Sinai Hosp. **12**, 866 (1945).
[32] Moulinier, J.: Sang **26**, 811 (1955). — Rev. franç. Ét. clin. biol. **1**, 355 (1956).
[33] Reimer, E.: V. Kongr. d. Europ. Ges. f. Haematol. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1956.
[34] Rocha E Silva, M.: Ann. N. Y. Acad. Sci. **50**, 1045 (1950).
[35] Rohr, K., u. F. Koller: Klin. Wschr. **1936**, 1549.
[36] Schmidt, H.: Immunhämatol. Kolloquium, V. Kongr. d. Europ. Ges. f. Haematol., S. 839. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1956.
[37] Stefanini, M., J. B. Chatterjea, W. Dameshek, C. S. Welch and O. Swenson: Blood **7**, 289 (1952).
[38] — W. Dameshek, J. B. Chatterjea, E. Adelson and I. B. Mednicoff: Blood **8**, 26 (1953).
[39] Steffen, C.: Klin. Wschr. **1955**, 134.
[40] — Wien. Z. inn. Med. **36**, 246 (1955).
[41] Steinkamp, R., C. V. Moore and G. Doubek: J. Lab. clin. Med. **45**, 18 (1955).
[42] Verger, P., J. Bentégeat et D. Dumas: Sem. Hôp. Paris **29**, 381 (1953).

Privatdozent Dr. R. Damerow, Erlangen, Loschgestraße 15, Universitäts-Kinderklinik

Zeitschrift für Kinderheilkunde 85, 505—517 (1961)

Aus der Universitäts-Kinderklinik Heidelberg (Direktor: Prof. Dr. Ph. Bamberger)

Untersuchungsergebnisse über Polymyxin B in vivo und in vitro

I. Über die klinische Wirksamkeit von Polymyxin B bei der Behandlung von Säuglings-Enteritiden durch Escherichia coli O 127: B 8

Von

J. Spranger

Mit 5 Textabbildungen

(Eingegangen am 30. März 1961)

Infektionen mit dem 1955 in den USA und 1959 in Deutschland erstmals epidemiologisch untersuchten E. Coli O 127: B 8 haben aus zwei Gründen erhebliche Bedeutung erlangt: wegen ihrer Häufigkeit und wegen der mit ihnen verbundenen therapeutischen Probleme*. Der Erreger wurde 1960 in unserer Klinik häufiger als alle anderen pathogenen Colitypen nachgewiesen, was Berichten über Häufigkeitsverhältnisse in den USA entspricht[2, 6, 27]. Von den z. Z. in Deutschland verfügbaren Antibiotica gewährleisten noch Colimycin, Furadantin und Polymyxin B Aussicht auf Behandlungserfolg**. Colimycin und Polymyxin sind hinsichtlich chemischer Struktur und antibakterieller Eigenschaften fast identisch. Sie zeigen Kreuzresistenz[15]. Gegenüber E. Coli ist das Polymyxin B dem Colimycin leicht überlegen[15], was besonders bei oraler Verabreichung ins Gewicht fallen dürfte[7]. Parenteral dagegen ist das Colimycin dem Polymyxin B wegen seiner geringeren Toxicität vorzuziehen[23].

Eine Resistenzentwicklung gegenüber Polymyxin B ist in praxi nicht beobachtet worden, wenn es auch experimentell gelang, die Empfindlichkeit bestimmter Keime zu mindern[16]. Das günstige Empfindlichkeitsspektrum hat den Polypeptid-Antibiotica Polymyxin und Colimycin einen Platz im therapeutischen Arsenal über mehr als ein Jahrzehnt erhalten, einen Platz, den sie auch gegen neuere Antibiotica wie das Paromomycin behaupten dürften.

Vorliegende Arbeit befaßt sich mit der Bestimmung der Polymyxinwirksamkeit bei Darminfektionen junger Säuglinge durch E. Coli O 127: B 8. Im Gegensatz zu anderen Autoren[29] sind wir der Ansicht, daß ein

* 2, 6, 8, 12, 27, 30.

** 10, 12, 16, 18, 19, 23, 29, 30.

Medikament verläßlich nur an einem ätiologisch homogenen Prüfgut getestet werden kann. Nur so wird die Variabilität der Meßgruppe gemildert, die Erfolgsquote eindeutig beziehbar und in der Folge eine ungezielte, diffuse Therapie vermieden.

Besondere Aufmerksamkeit erforderte das Problem, den klinischen Verlauf als objektiven Maßstab der medikamentösen Wirkung zu gewinnen. Die isolierte Verwendung einzelner Verlaufsgrößen wie Gewicht, Stuhlzahl, Stuhlbeschaffenheit usw., oder gar die Berufung auf allgemeine klinische Eindrücke ergibt ein höchst unzureichendes Maß zur objektiven Beurteilung von Krankheitsgeschehen und Medikament. Dies gilt vor allem dann, wenn die Beobachtungen nicht an unbehandelten Fällen kontrolliert werden.

Eine objektive und damit vergleich- und verwertbare Beurteilung des klinischen Verlaufs von dyspeptischen wie anderen Erkrankungen soll folgende Voraussetzungen erfüllen. Sie soll

1. auf einem Vergleich behandelter und unbehandelter Gruppen beruhen,

2. möglichst viele zahlenmäßig faßbare Parameter des Krankheitsgeschehens berücksichtigen,

3. diese zu einer Folge zustandsgetreuer Chiffrierwerte zusammenfassen und

4. die zahlenmäßig derart fixierten mittleren Gruppenverläufe mit statistisch einwandfreien Mitteln vergleichen.

Aus der Verschiedenheit der mittleren Krankheitsverläufe in den einzelnen Gruppen lassen sich Rückschlüsse auf die klinische Wirksamkeit des geprüften Medikaments ziehen. Am Beispiel des Polymyxin B soll eine objektivierte Verlaufsanalyse behandelter und unbehandelter Säuglings-Enteritiden dargestellt werden.

Krankengut und Methodik

Während einer an der Universitäts-Kinderklinik Heidelberg im Jahre 1960 abgelaufenen Endemie mit E. Coli O 127 : B8 wurde bei 114 Infektionsfällen ein Therapieversuch mit Polymyxin B unternommen. Die Erreger wurden mit der üblichen bakteriologisch-serologischen Methode nachgewiesen. Polymyxin B wurde 14mal mit einem anderen Antibioticum kombiniert und 100mal allein gegeben. Die Wirksamkeit des Antibioticums wurde ermessen aus 1. Stuhlsanierung, 2. klinischem Verlauf und 3. Resistenzprüfung in vitro.

Zu 1. Eine Stuhlsanierung wurde im allgemeinen anerkannt, wenn der Erreger in mindestens 3, im Abstand von wenigstens 3 Tagen gewonnenen Stühlen nicht mehr nachgewiesen werden konnte.

Zu 2. Der Krankheitsverlauf wurde durch Bewertung der täglichen Krankheitsschwere beurteilt. Als Parameter der Krankheitsschwere wurden folgende Angaben herangezogen:

a) Zahl der täglichen Stuhlentleerungen,

b) Beschaffenheit der Stühle (in drei Abstufungen),

c) Zahl der täglichen Brechattacken,

d) Dehydratationsgrad, ablesbar aus der Zahl der notwendig gewordenen Infusionen.

Diese klinische Symptomatik mußte zur statistischen Auswertung mit einer summarischen Bewertungsziffer verschlüsselt werden. Eine solche ließ sich aus obigen Angaben zusammensetzen und zwar derart, daß im Resultat die Spanne vom gesunden zum schwerstkranken Kind durch mehrere gleichwertige Erkrankungsstufen unterteilt war. (Ähnlich den APGAR-Einheiten der amerikanischen Literatur zur Beurteilung von Frühgeborenen.)

Tabelle 1

Zahl der täglichen Stühle	Stuhlbeschaffenheit		
	normal	dünn	spritzend (substanzarm)
0— 4	0	1	2
5— 8	1	2	3
9—12	2	3	4
> 2	3	4	5
	Wertungsziffern		

Die von uns gewählte Bewertungsskala reicht von 0—12. Die Bewertungsziffern (Erkrankungs-Schwereeinheiten) errechnen sich wie in Tabelle 1 dargestellt.

Zu dem aus Tabelle 1, d. h. aus Stuhlzahl und Stuhlbeschaffenheit errechneten Wert werden noch folgende addiert:

Kein Erbrechen	0	Pro Infusion	1 E
1—3 Erbrechen	1	Dauertropfinfusion	5 E
Mehr als 3 Erbrechen	2		

(Beispiel. Ein erkranktes Kind, das fünf Stühle pro die absetzt, die dünn, doch noch substanzhaltig sind, das zweimal erbricht und zwei Infusionen erhält, wird mit fünf Einheiten bewertet.) (2+1+2).

Statistische Auswertung. Die über 4—5 Tage verfolgten Erkrankungsfälle wurden in vier Gruppen eingeteilt: 14 Kinder, die Polymyxin und ein anderes Antibioticum erhielten (PA). 47 Kinder, die nur Polymyxin erhielten (P), 25 Kinder, die ein anderes Antibioticum, jedoch kein Polymyxin erhielten (AK) und 7 Kinder, die kein Antibioticum erhielten (RK). Im allgemeinen wurde zusätzlich eine diätetische Behandlung mit Nahrungspause und steigenden Mengen einer altersentsprechenden Heilnahrung durchgeführt.

Um eine statistische Homogenität des Zahlenmaterials zu erreichen, wurden die für jeden Tag bestimmten Bewertungsziffern (Schwereeinheiten) in Logits transformiert*. Die weitere Verlaufsbeurteilung erfolgte mit Hilfe der Differenzen der Logits (d. h. mit Hilfe der Differenzen der transformierten Einheiten). Die Homogenität des transformierten Zahlenmaterials wurde durch eine 1. Varianzanalyse innerhalb jeder Gruppe, und die Unterschiede des Gruppenverhaltens durch eine zweite Varianzanalyse zwischen den Behandlungsgruppen geprüft. Für jede Gruppe wurde schließlich die Neigung des mittleren Erkrankungsverlaufs (d. i. der tg des Neigungswinkels der Verlaufsgeraden) errechnet und die Differenz der mittleren Verlaufswerte mit dem t-Test untersucht (4 Gruppenwerte, 3 Freiheitsgrade).

Zu 3. Trotz methodischer Bedenken (schlechte Diffusion des Polymyxins[31]) wurde routinemäßig der Plättchentest (25 γ Polymyxin B pro Plättchen) angewandt und ein Hof von 12—14 mm als Indicator für eine mäßige, über 14 mm Durchmesser als Indicator für gute Empfindlichkeit des Erregers anerkannt. Dabei entsprach ein

* Herrn Dr. R. Wette, Biometrische Abteilung des Zoologischen Instituts der Universität Heidelberg, sind wir zu Dank für die Ausarbeitung des speziellen statistischen Verfahrens verpflichtet.

Hof von 12 mm, wenn mit dem Röhrchenverdünnungstest kontrolliert, einer baktericiden Wirkung von 3,1 γ/ml Polymyxin B auf rund 4×10^7 Keime von E. Coli O 127:B 8.

Ergebnisse

Die Altersverteilung (Abb. 1) zeigt, daß die überwiegende Mehrheit der erkrankten Kinder (77%) 4 Monate oder jünger war. Dies entspricht

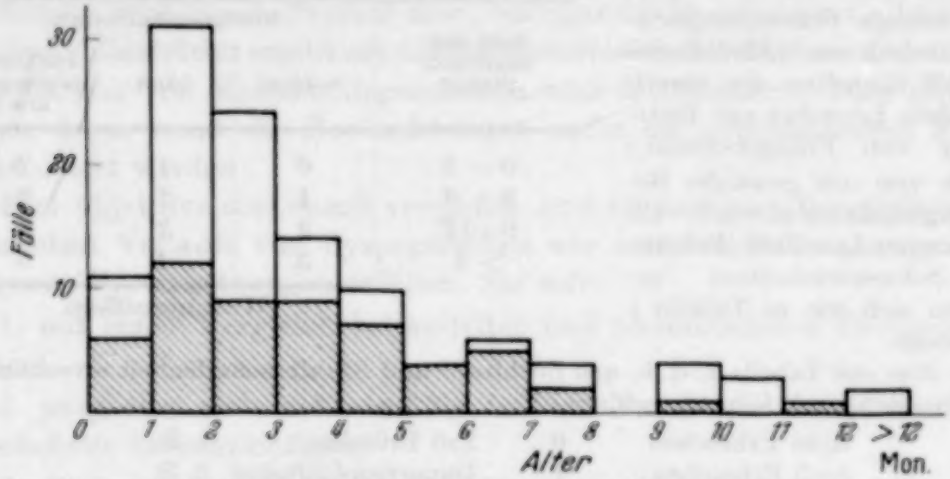


Abb. 1. Altersverteilung von 114 Infektionsfällen an E. coli O 127 : B 8. Schraffiert: Zahl der Fälle mit klinischen Symptomen

Angaben der Literatur[2, 12, 30]. Abb. 1 zeichnet ferner den Prozentsatz der Kinder mit klinischen Erscheinungen auf. Er ist in den einzelnen Altersgruppen etwa gleich.

Tabelle 2. *Sanierungserfolg in Abhängigkeit von Höhe der Dosierung und Behandlungsdauer.* — Therapieversager, + Therapieerfolg (Sanierung)

Behandlungstage	<10 mg/kg		10—19 mg/kg		>20 mg/kg	
	—	+	—	+	—	+
< 5			2	1	3	4
5	2	1	4	8	11	12
> 5	2		12	12	6	31

Tabelle 3. *Erfolgsquote im Verlauf des Jahres*

	Januar Februar	März April	Mai Juni	Juli August	September Oktober	November Dezember
Sanierung	11	9	16	16	16	1
Versager	2	5	3	11	17	4

1. Stuhlsanierung. Von 114 Infektionsfällen schieden drei zur weiteren Beurteilung aus: Zwei Frühgeborene von je 2000 g Geburtsgewicht kamen am 5. bzw. 13. Lebenstag unter dem Bild einer massiven Enteritis ad

exitum. Eines der Kinder erhielt Polymyxin über nur 4 Std, das zweite über 5 Tage. In einem weiteren Fall einer Coli-Infektion wurde Polymyxin wegen Unverträglichkeit abgesetzt. Bei den verbliebenen 111 Infektionsfällen erreichte Polymyxin B 69mal eine Stuhlsanierung. Es versagte 42mal, d. h. bei 39,5% aller Fälle. Diese Versagerstatistik wurde

Tabelle 4. *Jahreszeitliche Verteilung der Versagerquote bei vergleichbarer (suboptimaler bzw. optimaler) Dosierung*

		1. Halbjahr	2. Halbjahr
Suboptimal	behandelte Fälle	25	49
	saniert	18	20
	Versager	7	29
Optimal	behandelte Fälle	21	16
	saniert	18	13
	Versager	3	3
Summe		46	65

näher untersucht, vor allem deshalb, weil die Resistenzprüfung bei keinem Fall eine Resistenz der getesteten Keime gegenüber Polymyxin erkennen ließ (Abb. 4).

Tabelle 5. *Zahl der Fälle mit „orthodoxem" Nahrungsaufbau bei Behandlungserfolgen und Behandlungsversagern*

	Tee-Milch-Aufbau	Sonstige Nahrung	Gesamt
42 Polymyxinversager (39,5%)	2	40	42
69 Polymyxinerfolge (60,5%)	14	55	69
	16	95	111

$x^2 = 4{,}266$ $p < 0{,}05$ (Yatessche Korrektur).

a) Die Abhängigkeit der Erfolgsquote von Höhe und Dauer der Dosierung zeigt Tabelle 2. Die eindeutig höchste Erfolgsquote wurde mit einer Dosierung von mindestens 20 mg/kg Körpergewicht/Tag, verabreicht über mindestens 6 Tage, erzielt.

b) Abhängigkeit von der Endemiedauer. Tabelle 3 läßt erkennen, daß die Zahl der Polymyxinversager mit der Dauer der Endemie zunahm. Während der 1. Jahreshälfte war eine Sanierung noch bei 78,3% der Fälle zu erreichen; die Quote sank auf 50,8% während der 2. Jahreshälfte. Dieser Unterschied ist signifikant (χ-Quadrat = 8,64, $p < 0{,}01$). Er ist teilweise darauf zurückzuführen, daß die in der Folgezeit als optimal erkannte Dosierungsweise (20 mg/kg/Tag, über mindestens 6 Tage) im 1. Halbjahr häufiger angewandt wurde als im zweiten. Nicht optimal behandelt wurden im 1. Halbjahr 25, im 2. Halbjahr 49 Fälle (Tabelle 4).

Auch bei suboptimaler Dosierung war die Erfolgsquote im 1. Halbjahr jedoch deutlich höher als im 2. Die Differenz ist noch auf der 5%-Stufe signifikant (χ-Quadrat = 5,2; 0,05 > p > 0,02). Das heißt, daß die verschiedene Dosierung wohl einen Teil, jedoch nicht vollständig die zunehmende Versagerquote erklärt.

Tabelle 6
Behandlungsergebnis bei „orthodoxem" Nahrungsaufbau mit und ohne Polymyxin

	Erfolge	Versager	Gesamt	
16mal Teeaufbau + Polymyxin	14	2	16	$p<0{,}01$
7mal Teeaufbau ohne Polymyxin	0	7	7	($\varkappa^2$ für kleine Zahlen nach Fischer).
Gesamt	14	9	23	

c) Ernährungsweise. Im Verlauf der Endemie wurde deutlich, daß eine Sanierung sicherer zu erreichen war, wenn Polymyxin in einer nahrungsfreien Periode gegeben wurde, die durch einen nur zögernden Nahrungsaufbau verlängert war. Es bewährte sich ein Vorgehen, bei dem

Tabelle 7. *Zahl der Fälle mit Tee-Polymyxinkur in jahreszeitlich und dosisabhängig unterteilten Behandlungsgruppen*

	Januar/Juni	Juli/Dezember	Subopt. Dosis	Optimale Dosis
Gesamtfälle	46	65	37	74
Davon Teepause	6	10	4	12

nach 24stündiger Teepause täglich 100 g der Teemenge durch Milch ersetzt wurden. Polymyxin wurde 16mal im Rahmen einer solchen Nahrungspause verabreicht. 14mal war daraufhin der Erreger nicht mehr im Stuhl nachweisbar, 2mal versagte Polymyxin auch mit diesem Schema (einmal allerdings bei ungenügender Dosierung von 8 mg/kg/die). Wie Tabelle 5 zeigt, liegt die so erzielte Erfolgsquote mit 95% Sicherheit signifikant über der durchschnittlichen. Daß nicht der Tee als solcher eine antibakterielle Wirkung entfaltet, zeigt Tabelle 6. Siebenmal wurde ein Tee-Nahrungsaufbau in der geschilderten Weise ohne Polymyxin durchgeführt — ir keinem Fall verschwand der Erreger.

Die bessere Erfolgsquote bei gleichzeitiger Nahrungskarenz erklärt nicht die unter 1a und b angeführten zeit- und dosisabhängigen Unterschiede. Die durchgeführten Tee-Polymyxinkuren verteilen sich fast erwartungsgemäß auf die verschiedenen Zeit- und Dosisabschnitte (Tabelle 7).

Abb. 2 zeigt einen Krankheitsverlauf, bei dem es erst mit einer strengen Nahrungspause (in der oben angegebenen Weise) gelang, den Erreger zu vernichten. Zur vollen Nahrung gegeben, beseitigte weder Polymyxin B, noch Furadantin oder Nebacetin den pathogenen Erreger aus dem Stuhl. Auch eine eintägige Teepause war ungenügend, Polymyxin zur vollen Wirksamkeit „freizumachen".

2. Verlaufsanalyse. Klinische Erscheinungen lagen 61mal, d. h. bei 53,4% der untersuchten 111 Behandlungsfälle vor. Der mittlere Krankheitsverlauf der Kinder aus den einzelnen mit Polymyxin behandelten und den Kontrollgruppen ist aus Tabelle 8 und Abb. 3 ersichtlich. Die klinisch besten Resultate wurden durch eine Kombination von Polymyxin B mit einem anderen Antibioticum erreicht (Gruppe PA), obwohl die mittlere Ausgangslage bei dieser Gruppe am ungünstigsten war. Polymyxin allein (Gruppe P) wies einen ähnlich günstigen Verlauf auf. Bei allerdings besserer Ausgangslage ging die klinische Symptomatik fast gleich schnell zurück. Im Vergleich zu den Kontrollgruppen erwies sich Polymyxin eindeutig überlegen. Die klinischen Erscheinungen der so behandelten Kinder klangen bedeutend rascher ab. Der langsame Kurvenabfall der Gruppe RK und AK spiegelt freilich nicht das gesamte klinische Geschehen wider, da er nur den Verlauf der ersten 4 Krankheitstage charakterisiert. Im allgemeinen setzte bei diesen Gruppen mit dem 4. Tag eine verstärkte Tendenz zur Besserung ein, die in den Mittelwerten der ersten Tage nicht zum Ausdruck kommt. Die Varianzanalyse der Gruppenverläufe zeigt, daß die Unterschiede mit mehr als 97,5% Wahrscheinlichkeit nicht auf einer zufälligen Streuung beruhen ($F = 3{,}394$; $p < 0{,}025$). Der Unterschied zwischen Gruppe P und Gruppe AK ist ebenso wie der Unterschied

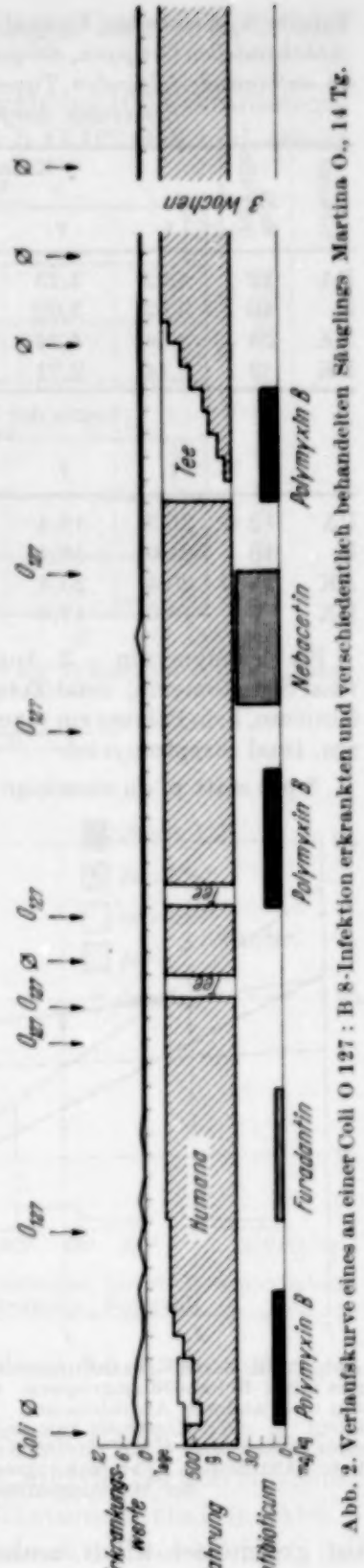


Abb. 2. Verlaufskurve eines an einer Coli O 127 : B 8-Infektion erkrankten und verschiedentlich behandelten Säuglings Martina O., 14 Tg.

Tabelle 8. *Klinischer Verlauf der Erkrankungsfälle von Polymyxin-behandelten und -unbehandelten Gruppen, dargestellt durch Krankheitsschwere (in Krankheitseinheiten) an aufeinanderfolgenden Tagen, den Logits der Krankheitseinheiten und die mittlere Besserung, dargestellt durch die Mittel der Logitdifferenzen*

Gruppe	Zahl der Fälle	Krankheitseinheiten Verlaufstage 1.	2.	3.	4.	5.
PA	12	4,92	3,25	2,92	1,25	
P	46	3,52	3,02	1,65	1,06	0,56
AK	25	3,64	4,24	2,96	2,72	
RK	7	2,14	2,71	2,57	1,80	

		Logits der Krankheitseinheiten Verlaufstage 1.	2.	3.	4.	5.	Logits der mittleren Besserg.	t	p/2*
PA	12	25,3	19,4	18,1	10,4		5,194	2,07	<0,01
P	46	21,0	18,1	11,9	9,0	5,4	3,929		
AK	25	20,4	23,4	18,4	16,9		1,147	2,33	<0,01
RK	7	15,0	17,6	18,0	14,0		0,333	0,395	>0,25

PA = Polymyxin + 2. Antibioticum (4mal Paraxin + Nebacetin, 6mal Paraxin, 1mal Streptomycin, 1mal Tetracyclin). — P = Polymyxin. AK = anderes Antibioticum, kein Polymyxin (18mal Nebacetin, 5mal Paraxin, 1mal Nebacetin + Paraxin, 1mal Streptomycin).

* p/2 statt p, da einseitige Fragestellung.

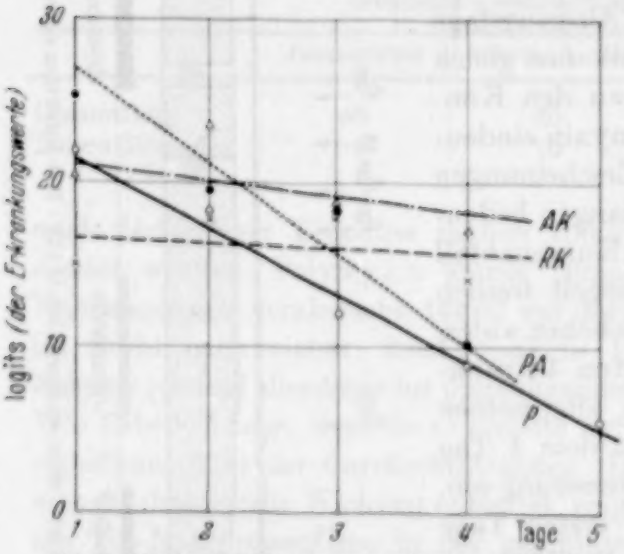


Abb. 3. Mittlerer Erkrankungsverlauf von Säuglingen aus 4 Behandlungsgruppen: ● *PA:* Polymyxin und anderes Antibioticum, ○ *P:* Polymyxin allein, △ *AK:* Kontrolle mit anderen Antibiotica, ohne Polymyxin, × *RK:* Reine Kontrolle, ohne jegliche Antibiotica. Erkrankungsschwere in Logits der Wertungsziffern

zwischen PA und AK auf der 1%-Stufe signifikant, während sich zwischen den Kontrollgruppen AK und RK kein signifikanter Unterschied erarbeiten läßt. Es ist hier allerdings zu berücksichtigen, daß die Zahl der unbehandelten Fälle klein ist. Dies erklärt sich daraus, daß schon der Verdacht auf eine Coli-Infektion meist Anlaß zu einer antibiotischen Behandlung wurde.

3. Resistenzprüfung. Resistenzprüfungen mit Coli O 127 : B8-Stämmen zeigten eine eindeutige Überlegenheit von Polymyxin und Furadantin gegenüber allen anderen getesteten Antibiotica (Abb. 4). Es ist bemerkenswert, daß von insgesamt 78 untersuchten Stämmen keiner

gegen Polymyxin resistent war. 30 Untersuchungen wurden im 1. und 48 im 2. Halbjahr 1960 durchgeführt.

4. Komplikationen. Insgesamt wurde Polymyxin bei 162 Erkrankungsfällen verabreicht, 114mal bei Infekten mit Coli O 127:B8 und 48mal

Abb. 4. Ergebnis der Resistenzprüfung von Coli O 127 : B 8 auf Polymyxin B u. a. □ empfindlich, ▨ mäßig empfindlich, ■ resistent

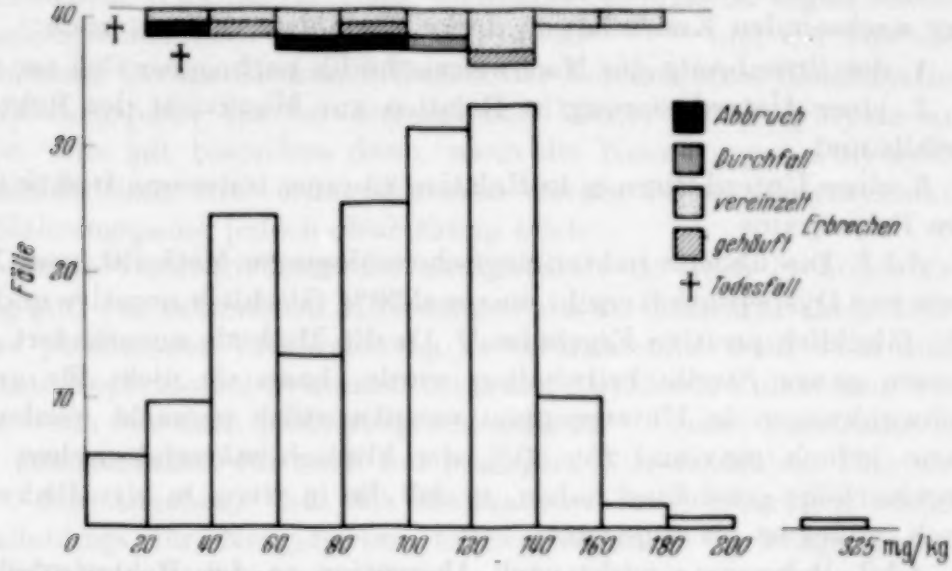


Abb. 5. Zahl der Komplikationen in Gruppen mit verschieden hoher Polymyxindosis. Abszisse: Verabreichte Gesamtmenge/kg, Ordinate: Fallzahl

bei Infekten mit anderen pathogenen Coli oder solchen ohne Erregernachweis.

Die im Laufe der Erkrankungen verabreichten Gesamtmengen von Polymyxin B, bezogen auf 1 kg Körpergewicht, und die bei den einzelnen Dosierungen aufgetretene Zahl von Komplikationen sind in Abb. 5 angegeben. Insgesamt wurde 19mal eine Nebenreaktion beobachtet; das entspricht einer Quote von 12%. Die Nebenreaktionen zwangen 3mal

zum Absetzen der Medikation. Hervorzuheben ist, daß bis zu einer Beobachtungsdauer von 6 Wochen niemals pathologische Urinbefunde auftraten. Die Zahl der Nebenreaktionen war unabhängig von der Dosis und Dauer der Verabreichung.

Diskussion

Wichtigstes Ergebnis der klinischen Prüfung des Polymyxin B ist die Diskrepanz zwischen seiner Wirksamkeit in vivo und in vitro. Während Resistenzprüfungen stets empfindliche Keime ergaben, gelang es nur höchst unregelmäßig, die pathogenen Coli im Darm zu vernichten. Ähnliches wurde von anderer Seite berichtet[16, 22, 25]. Teilweise waren in unserem Gut die klinischen „Versager" auf zu niedrige Dosierung zurückzuführen. Übereinstimmend mit Hinton halten wir eine Minimaldosis von 20 mg/kg/die für erforderlich, die über mindestens 6 Tage zu verabreichen ist. Diese Menge ist etwas größer als die in der Literatur allgemein angegebene*. Sie erklärt jedoch die ungünstigen Erfahrungen Urbans, der — in Kombination mit Neomycin-Bacitracin — nur etwa 5 mg/kg/die verabfolgte.

Die Unsicherheit des klinisch-bakteriologischen Erfolges kann aus der wechselnden Konstellation dreier Variabler erklärt werden:

1. der Streubreite der Nachweismethodik pathogener Coli im Stuhl,
2. einer Unterdosierung in Relation zur Massivität des Bakterienbefalls und
3. einer Unterdosierung in Relation zu einer teilweisen Inaktivierung des Polymyxins.

Ad 1. Die übliche bakteriologisch-serologische Methodik zum Nachweis von Dyspepsiecoli ergibt maximal 20% fälschlich-negative und etwa 2% fälschlich-positive Ergebnisse[20]. Da die Methode unverändert durch unsere ganze Studie beibehalten wurde, kann sie nicht für größere Schwankungen in Untergruppen verantwortlich gemacht werden. Sie kann jedoch maximal für 20% der klinisch-bakteriologischen Polymyxinerfolge gezeichnet haben, so daß die in vitro- in vivo-Diskrepanz noch größer ist als angegeben.

Ad 2. Polymyxin wirkt nach Absorption an den Bakterienleib und wird während seiner Aktion quantitativ verbraucht[3, 5, 9]. Das bakteriologische Resultat der Auseinandersetzung Polymyxin : Bakterien hängt damit von der Relation Polymyxinmenge : Bakterienzahl ab[3, 5, 16]. Da die Massivität einer Infektion nicht abzuschätzen ist, bleibt sie eine das Endergebnis beeinflussende unbekannte Größe. Sie könnte in unserem Beispiel die zunehmende Therapieresistenz mit Fortdauer der Endemie erklären.

* 11, 13, 16, 19, 22.

Ad 3. Gewisse Daten, z. B. die bessere klinisch-bakteriologische Wirkung des Antibioticums bei Nahrungskarenz, wiesen darauf hin, daß Polymyxin durch im Darm befindliche Substanzen in seiner Wirkung beeinträchtigt werden kann. Für diese Annahme könnten Beobachtungen Brownlees sprechen, nach denen oral verabreichtes Polymyxin im Stuhl bakteriologisch nicht mehr nachzuweisen ist. Bei Zusatz von Stuhl oder Serum tritt eine Wirkungsminderung bis zu 50% ein[1, 3, 5]. Parenteral verabreichtes Polymyxin ergibt nur etwa 10% des zu erwartenden Blutspiegels. Bliss und Mitarbeiter sahen eine antagonistische Wirkung von Lecithinen und Mischseifen, ohne auf die praktische Bedeutung des Phänomens einzugehen.

Wir halten es auf Grund eigener Untersuchungen für möglich, daß Polymyxin durch Fettsäuren inaktiviert wird (Teil II dieser Arbeit). Diese Annahme erklärt den unterstützenden Effekt einer längerdauernden Nahrungspause auf die Polymyxinwirkung. Sie besagt freilich auch, daß diese Unterstützung nicht vollständig sein kann, da nur ein Teil der im Darm vorhandenen Fettsäuren aus der Nahrung stammt[24]. Die durch Bakterienzerfall, Epithelabschilferung und evtl. Lipoidsezernierung angeschoppten Darmfettsäuren werden auch bei Nahrungsentzug ihre antagonistische Wirkung entfalten. Nichtsdestoweniger ist angesichts der epidemiologischen Bedeutung, der Mortalität[8, 12, 18] und der zuweilen verzweifelten therapeutischen Situation der Versuch einer Kombination von Nahrungspause (in der angegebenen Weise) mit Polymyxin anzuraten. Dies gilt besonders dann, wenn die Keime gegen Polymyxin empfindlich sind, eine ordnungsgemäß durchgeführte Polymyxinkur ohne Nahrungspause jedoch ohne Erfolg blieb.

Die orale Verträglichkeit des Medikaments ist auch in hoher Dosierung gut, was zahlreichen Mitteilungen aus der Literatur entspricht*. Die bei parenteraler Verabreichung zu befürchtende, doch wohl überbewertete Nephrotoxicität kommt bei oraler Applikation nicht zum Vorschein, wenn dies auch nicht ausgeschlossen ist[17]. Unsere Kontrollen ergaben keinen Anhalt für auch nur passagere Nierenschäden. Dies entspricht den Angaben, daß das Medikament nicht resorbiert wird[16], was allerdings für Neugeborene tierexperimentell in Frage gestellt wurde[5]. Während in unserem Krankengut als einzige häufigere Nebenreaktion Erbrechen auftrat, wird von anderer Seite auf eine auffällige Häufung hartnäckiger Windeldermatitiden gewiesen[26].

Zusammenfassung

Die klinische und bakteriologische Wirksamkeit von Polymyxin B gegen den enteropathogenen E. coli O 127:B8 wurde an 114 Erkrankungsfällen erprobt. Der positive Polymyxineffekt auf den klinischen

* 11, 13, 16, 19, 22.

Verlauf wurde mit einer neuen Methode objektiviert und durch statistischen Vergleich mit Kontrollgruppen gesichert. Trotz 100prozentiger in vitro-Empfindlichkeit der untersuchten Keime war eine Stuhlsanierung nur bei 60% der Fälle zu erreichen. Die Diskrepanz zwischen der bakteriologischen Wirksamkeit in vitro und in vivo wird durch einen Mangel aktiven Polymyxins im Darmtrakt erklärt, hervorgerufen durch Interferenz von Fettsäuren mit der Polymyxinwirkung. Die altbewährte diätetische Teepause mit stufenweise nachfolgendem Nahrungsaufbau ist als Basisbehandlung daher erneut zu empfehlen.

Literatur

[1] Arret, B., and A. Kirschbaum: A sensitive plate assay for Polymyxin in pharmaceutic preparations, serum, and other body fluids. Antibiot. and Chemother. **6**, 95 (1955).

[2] Bernet, N. P., O. D. Graber and C. W. Anthony: Association of E. coli O 127:B8 with an outbreak of infantile gastroenteritis and its concurrent distribution in the pediatric population. J. Pediat. **47**, 287 (1955).

[3] Bliss, E. A., C. A. Chandler and E. B. Schoenbach: In vitro studies of Polymyxin. Ann. N. Y. Acad. Sci. **51**, 945 (1948—1951).

[4] Braun, O.: Die Epidemiologie der Säuglings-Enteritis. In A. Adam: Säuglings-Enteritis. Stuttgart: Thieme 1956.

[5] Brownlee, G., S. R. M. Bushby and E. I. Short: The chemotherapy and pharmacology of the Polymyxins. Brit. J. Pharmacol. **7**, 170 (1952).

[6] Cooper, M. L., E. W. Walters and H. M. Keller: Epidemic diarrhea among infants associated with the isolation of a new serotype of E. coli. Pediatrics **16**, 215 (1955).

[7] Dauchy, F.: Quelques nouveaux antibiotiques. Hexacycline, Polymyxine et Colimycine. Concours méd. **82**, 2793 (1960).

[8] Dehnert, J., u. E. Klimm: Heimepidemie durch Dyspepsiecoli O 127:B8 Mschr. Kinderheilk. **108**, 521 (1960).

[9] Few, A. V., and J. H. Schulman: The absorption of Polymyxin E by bacterial cell walls and its bactericidal action. J. gen. Microbiol **9**, 454 (1953).

[10] Fleischhauer, G.: Über Resistenzprüfungen und klinische Erfahrungen mit Colistin. Dtsch. med. Wschr. **85**, 1717 (1960).

[11] Fleury, J., et R. Evreux: Polymyxine et gastroentérites à E. Coli O 111:B4. Presse méd. **67**, 1189 (1959).

[12] Friederiszick, F. K., U. Polanetzki u. E. Eris: Säuglings-Enteritis — hervorgerufen durch E. coli O 127:B8. Med. Klin. **54**, 1541 (1959).

[13] Heintzmann-Perrier, F.: Contribution a l'étude du traitement par la Polymyxine des gastro-entérites infantiles à E. coli. Nourrisson **46**, 205 (1958).

[14] Hinton, N. A., and R. R. MacGregor: A study of infections due to pathogenic serogroups of E. coli. Canad. med. Ass. J. **79**, 359 (1958).

[15] Hirsch, H. A., C. G. McCarthy and M. Finland: Polymyxin B and Colistin: Resistance and crossresistance in vitro. Proc. Soc. exp. Biol. N. *R.* **103**, 338 (1960).

[16] Jawetz, E.: Polymyxin, Neomycin, Bacitracin. Antibiotics Monograph No. 5. New York: Med. Encyclopedia Inc. 1956.

[17] Lutier, F., et R. Dalbeuf: Essai de traitement par la Polymxine des gastro-entérites infantiles à E. coli. Presse méd. **65**, 1905 (1957).

[18] Martineau, B., R. Raymond and G. Jelin: Bacteriological and clinical study of gastroenterites with enteropathogenic E. coli O 127:B8. Canad. med. Ass. J. **79**, 351 (1958).
[19] Monnet, P.: Le traitement par la Polymyxine B des infections à E. coli spécifiques chez les enfants. Nourrisson **47**, 91 (1959).
[20] Nelson, J. D., and J. Whitaker: Diagnosis of enteropathogenic E. coli diarrhea by fluorescein-labeled antibodies. J. Pediat. **57**, 684 (1960).
[21] Otte, H. J., u. W. Köhler: Die Praxis der Resistenz und Spiegelbestimmungen zur antibiotischen Therapie. Jena: Fischer 1958.
[22] Papp, G., u. T. Kaszas: Die Polymyxin-B-Behandlung der Coli-Dyspepsie im Säuglingsalter. Mschr. Kinderheilk. **108**, 270 (1960).
[23] Schönenberg, H.: Klinische Erfahrungen mit dem neuen Antibioticum Colistin. Dtsch. med. Wschr. **85**, 1714 (1960).
[24] Schreier, K.: Fettstoffwechselstudien im frühen Kindesalter. Z. Kinderheilk. **81**, 442 (1958).
[25] Schuster: Kurzberichte zur Tagung der südwestdeutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde, Saarbrücken, 12. 6. 1960. Herausg. Fa. Alete, München 1960.
[26] Spranger, W. E.: Persönliche Mitteilung.
[27] Stulberg, C. S., W. W. Zuelzer, A. C. Nolke and A. L. Thompson: E. coli O 127:B8, a pathogenic strain causing infantile diarrhea. Amer. J. Dis. Child. **90**, 125 (1955).
[28] Tomsovic, E. J.: Prolonged treatment with Polymyxin B. New Engl. J. Med. **263**, 1250 (1960).
[29] Urban, N.: Die Behandlung der „Hausdyspepsie" des Säuglings mit Colistin. Dtsch. med. Wschr. **85**, 2242 (1960).
[30] Viarre, M., B. Gaudier et R. Buttiaux: Remarques épidémiologiques et bactériologiques sur une épidémie de gastro-entérites infantiles associées à E. coli O 127:B8. Ann. Inst. Pasteur **97**, 424 (1959).
[31] Waisbren, B. A.: Current concepts in therapy. New Engl. J. Med. **258**, 1213 (1958).

Dr. J. Spranger, Universitäts-Kinderklinik, Heidelberg

Zeitschrift für Kinderheilkunde 85, 518—524 (1961)

Aus der Universitäts-Kinderklinik Heidelberg (Direktor Prof. Dr. Ph. Bamberger)

Untersuchungsergebnisse über Polymyxin B in vivo und in vitro

II. Interferenz ungesättigter Fettsäuren mit der Wirkung von Polymyxin B, unter besonderer Berücksichtigung des enteropathogenen E. Coli O 127:B 8

Von

J. Spranger und R. Mebold

(Eingegangen am 30. März 1961)

Polymyxin ist ein 1947 entdecktes Antibioticum, das in 5 Formen (A—E) aus B. polymyxa isoliert wurde[11, 12]. Bei dem in die Klinik eingeführten Polymyxin B handelt es sich um ein Gemisch zweier basischer Polypeptide mit einem Molekulargewicht von 1150 ± 50, die aus gleichen Aminosäuren aufgebaut sind und sich voneinander durch ihre Fettsäuren unterscheiden: die Isopelargonsäure des Polymyxin B_1 und die d-6-Methyloctan-1-en-Säure des Polymyxin B_2[4, 7, 8, 10, 11]. Wie die chemische Zusammensetzung ist auch der Wirkungsmechanismus des Antibioticums weitgehend geklärt. Es wird wahrscheinlich an Phospholipoide der Bakterienmembranen adsorbiert, erhöht deren Durchlässigkeit und führt zur osmotischen Sprengung[6, 11, 17, 23]. Sein Wirkspektrum umfaßt nahezu ausschließlich gramnegative Bakterien, vermutlich wegen deren höherem Lipoidgehalt und damit besseren Angriffsfläche.

Die Nephrotoxicität des Polymyxins hat seiner systematischen Anwendung Grenzen gesetzt und sie auf die Behandlung von Pseudomonasinfektionen beschränkt[16, 18, 22]. Mit der Einführung der oralen, nichtresorbierbaren Darreichungsform hat sich für Polymyxin B wie für das verwandte Colimycin mit der Behandlung von Colidyspepsien in der Pädiatrie ein neuer Wirkungsbereich erschlossen. Hier haben unbefriedigende klinisch-bakteriologische Erfolge trotz guter Keimempfindlichkeit diese Untersuchung veranlaßt, die sich mit der Frage beschäftigen wird, ob Bestandteile der Säuglingsnahrung die Wirksamkeit des Antibioticums beeinträchtigen.

Methodik

Die Empfindlichkeit der untersuchten Stämme gegen Polymyxin B wurde mit dem Röhrchenverdünnungstest geprüft. Als Medium diente übliche Fleischbouillon* in Ansätzen zu 1 ml. Von den auf Interferenz

* Merck, Standard II.

mit der Polymyxinwirksamkeit getesteten Substanzen wurde jeweils 1 ml unverdünnt bzw. in verschiedenen Konzentrationen der Bouillon zugesetzt. Polymyxin und die Zusatzmedien wurden in Bouillon gelöst (pH 7,4). Die Röhrchen wurden mit einem Tropfen einer 1 ml-Pipette (0,045 ml) einer 24 Std alten Bouillonkultur der Teststämme beschickt und 24 Std bei 37° bebrütet. Die minimale Hemmkonzentration entsprach dem letzten Röhrchen in der Reihe, bei dem keine Trübung abzulesen war. In allen Zweifelsfällen wurde eine Subkultur auf Kaufmann-Nährböden angelegt.

In einer zweiten Ansatzreihe wurde im Gegensatz zur eben beschriebenen die Polymyxinkonzentration mit 50 γ/ml konstant gelassen. Verdünnungsreihen der verschiedenen Interferenzmedien wurden angelegt. Die Ansätze wurden wie oben beschrieben weiterbehandelt.

Zur Verdauung der Testmedien wurden dem fertigen Ansatz einige Körnchen Panzynorm zugegeben, ein Tropfen n/10 NaOH zugesetzt und die Mischung 6 Std bei 37° inkubiert. Dann wurden die Bakterien inoculiert und in der beschriebenen Weise weiter verfahren.

Bakterienzählungen wurden auf Gußplatten vorgenommen. Ein Tropfen der zu untersuchenden Bakterienlösung wurde in entsprechender Verdünnung auf eine Petrischale gegeben und flüssiger Agar einer Temperatur zwischen 45 und 50° ausgegossen, Bakterien und Agar durch rotierende Bewegung vermischt. Die Zählung der Kolonien erfolgte nach 24 stündiger Inkubation bei 37°.

Ergebnisse

Die Untersuchungen, ob die Polymyxinwirksamkeit durch eine der in der Klinik üblichen Säuglingsnahrungen beeinträchtigt wird, ergab wesentlich folgende Ergebnisse:

Der Zusatz von Wasser oder Tee zu den Bakterienkulturen beeinträchtigte die Polymyxinwirkung nicht (1 Röhrchen-Fehlerbreite), Frauenmilch und Buttermilchformen (Holländische Anfangsnahrung und Eledon) dagegen zeigten eine deutliche Interferenz mit Polymyxin B (Tabelle 1). Die minimale, zur Wachstumshemmung von E. Coli O 127:B8 notwendige Polymyxinmenge stieg bei Milchzusatz beträchtlich an. Die Beeinträchtigung der Polymyxinwirkung trat stärker hervor, wenn die Milch-Polymyxinmischung vor der Inoculation einem Verdauungsprozeß unterworfen wurde. Bei Zusatz unverdauter Frauenmilch beispielsweise betrug die minimale Hemmkonzentration 100 γ/ml. Bei Zugabe verdauter Frauenmilch war dagegen selbst mit 400 γ/ml

Tabelle 1. *Minimale Hemmkonzentration gegenüber E. Coli O 127:B 8 nach Zusatz verschiedener Säuglingsnahrungen*

	Unverdaut γ/ml	Verdaut γ/ml
Ohne Zusatz	3,1	6,2
Aqua dest.	1,6	1,6
Tee	6,2	12,6
Frauenmilch	100,0	>400,0
H. A.	200,0	400,0
Eledon	400,0	>400,0

keine Hemmung des Bakterienwachstums mehr zu erzielen. Verdaute Frauenmilch zeigte diese Interferenz mit Polymyxin B noch in einer Verdünnung von 1:256, unverdaut nur in einer Verdünnung von 1:4. 45—50 γ Polymyxin wurden demnach noch durch 4 mg Frauenmilch (in Ansätzen

Tabelle 2

Endkonzentrationen/ml, die die Wirkung von 50 γ/ml Polymyxin ausgleichen

	Unverdaut	Verdaut
Aqua dest.	*	*
Tee	*	*
Entrahmte Frauenmilch	1:1	1:4
Frauenmilch	1:2	1:128
Eledon	1:8	1:128
Holländische Anfangsnahrung	1:8	1:64
Butter, 10prozentig	*	>1:128

* Keine Interferenz durch unverdünntes Substrat.

Tabelle 3. *Minimale Hemmkonzentrationen gegenüber Dyspepsiecoli O 127:B 8 bei Anwesenheit verschiedener Zusatzmedien*

Zusatzmedium	Unverdaut γ/ml	Verdaut γ/ml
Ohne Zusatz	3,1	6,2
Casein, 0,25prozentig	25,0	12,5
Casein, 0,5prozentig	25,0	25,0
Caseinhydrolysat, 4prozentig	50,0	—
Lactalbuminhydrolysat, 2prozentig	6,2	—
Aminovit, 0,05prozentig	1,6	—
Aminovit, 0,5prozentig	1,6	—
Aminovit, 2,5prozentig	6,2	—
Aminovit, 5prozentig	6,2	—
Galactose, 3,5prozentig	—	1,6
Galactose, 7prozentig	6,2	1,6
Galactose, 14prozentig	—	3,1
Butter, 3prozentig	3,1	> 400,0
Glycerin, 1prozentig	3,1	—
K-Stearinat, K-Palmitat, K-Oleinat, 1prozentig	1,6	—

zu je 1 ml) überspielt, wenn sie verdaut war. Unverdaut bedurfte es hierzu etwa 250 mg Frauenmilch (Tabelle 2). Der Verdauungsprozeß als solcher beeinträchtigte, wie aus Kontrollversuchen ohne Milchzusatz ersichtlich, die Polymyxinwirkung kaum (Tabelle 3).

Die durch Milchverdauung stark hervortretende Beeinträchtigung der Polymyxinwirksamkeit machte eine Interferenz durch Substanzen wahrscheinlich, die beim Verdauungsprozeß aus Milch gebildet werden. Getrennte Untersuchungen der in Milch enthaltenen Stoffklassen (Eiweiß, Kohlenhydrate und Fett) wiesen auf letzteres als den eigentlichen Träger

der Interferenzsubstanz (Tabelle 2 u. 3). Zwar ging eine mäßige Beeinträchtigung von verdautem und unverdautem Casein sowie von einem handelsüblichen Caseinhydrolysat aus, doch zeigte sich die eindeutig stärkste Interferenz bei verdautem Milchfett. Während zum Beispiel das

Tabelle 4. *Minimale Hemmkonzentrationen von Polymyxin B bei Inkubation mit verschiedenen Medien*

Keim Polymyxinmenge	O 127 γ/ml	O 111 γ/ml	E. Coli γ/ml	Aerobact. aerogen. γ/ml	Pseudom. aerugin. γ/ml	Shigella Flexneri 3 γ/ml
Bouillon	3,1	1,6	1,6	3,1	3,1	0,8
Bouillon, verdaut	6,2	6,2	6,2	6,2	3,1	6,2
3% Milchfett	1,6	0,8	3,1	12,5	6,2	1,6
3% Milchfett, verdaut	400,0	>400,0	>400,0	>400,0	>400,0	>400,0
1% Stearinsäure	12,5	1,6	1,6	12,5	12,5	1,6
1% Palmitinsäure	50,0	1,6	1,6	25	25	<0,4
1% Ölsäure	400,0	400,0	400,0	>400,0	>400,0	100,0
1% Linolsäure	200,0	400,0	>400,0	400,0	>400,0	100,0

Tabelle 5. *Minimalkonzentrationen von Öl- und Fettsäure, die die Wirkung von 50 γ Polymyxin auf verschiedene Bakterien ausglichen*

	Verdünnung 2% Ölsäure	Absolute Menge, γ	Verdünnung 2% Linolsäure	Absolute Menge, γ
Dyspepsiecoli O 127	1:256	4,0	1:64	16,1
Dyspepsiecoli O 111	1:128	8,0	1:64	16,1
E. Coli	1: 32	31,2	1:16	62,5
Aerobacter aerogen.	1: 64	16,1	1:32	31,2
Pseudomonas aerug.	1:128	8,0	1:64	16,1
Shigella Flexneri 3	1: 32	31.2	1:16	62,5

Wachstum des Dyspepsiecoli O 127 bei Zugabe von 1 ml einer 3prozentigen Lösung unverdauter Butter durch 1,6 γ/ml Polymyxin gehemmt wurde, waren nach Verdauung dieser Butter zur Hemmung 400 γ/ml nötig. Dieser Interferenzeffekt war bei allen geprüften Bakterienarten zu erkennen (Tabelle 4).

Die Prüfung der im Milchfett enthaltenen Bestandteile (Glycerin und Fettsäuren) ergab, daß die Interferenz von den Fettsäuren ausging (Tabelle 4). Es wurden vier der mengenmäßig wichtigsten Milchfettsäuren untersucht: die gesättigte Stearinsäure und Palmitinsäure und die ungesättigte Ölsäure und Linolsäure. Bei den gesättigten Fettsäuren ließ sich ein mäßiger Polymyxinantagonismus an drei der geprüften sechs Bakterienarten erkennen. Die beiden ungesättigten Fettsäuren dagegen führten zu einer sehr starken Beeinträchtigung der Polymyxinwirkung

bei sämtlichen Bakterienarten*. Obwohl sämtliche Keime auf Polymyxin hochempfindlich waren, d. h. eine Basisempfindlichkeit von 0,3—3,1 γ/ml zeigten, verhinderte der Zusatz von rund 10 mg Öl- oder Linolsäure zur Kultur einen antibiotischen Effekt selbst durch 100fach überhöhte Polymyxinmengen. Teilweise war mit 400γ/ml Polymyxin keine Hemmung mehr zu erzielen.

Die angenäherten Minimalkonzentrationen der Öl- und Linolsäure, die imstande waren, den Effekt von 50 γ-Polymyxin auszugleichen, sind in Tabelle 5 angegeben. Wegen der schlechten Manipulierbarkeit der praktisch wasserunlöslichen Fettsäuren geben die Zahlen nur ungefähre Anhalte. Ölsäure schien etwas stärker zu interferieren als Linolsäure, da der Effekt mit durchschnittlich etwas kleineren Dosen manifest wurde. Es erscheint bemerkenswert, daß sich die antagonistische Wirkung durch Mengen zeigte, die in der gleichen Größenordnung lagen wie die überspielten Polymyxinmengen.

Diskussion

Öl- und Linolsäure, zwei der mengenmäßig wichtigsten ungesättigten Milchfettsäuren, interferieren stark mit der Polymyxinwirkung. Damit erklärt sich die unregelmäßige Wirksamkeit des Antibioticums beim milchernährten Säugling. Es begründet weiterhin die bessere klinische Wirksamkeit des Antibioticum bei Kombination mit einer Teepause.

Einige früher erarbeitete Eigenheiten des Polymyxins lassen sich teilweise durch unsere Befunde erklären, so die Tatsache, daß im Stuhl nach oraler Applikation kein biologisch aktives Polymyxin mehr nachzuweisen ist[4], oder der Polymyxinantagonismus durch gekochte Mischseifen und Lecithin[3], der auf die gemeinsame Komponente, Fettsäuren zurückzuführen sein dürfte. Ob unsere Befunde dagegen die Wirkungsminderung durch Serum erklären[2, 4] ist fraglich. Es wurde vorgeschlagen, daß Polymyxin an Serumeiweiße gebunden und damit inaktiviert wird[4], was sich in der von uns beobachteten mäßigen Hemmung durch Casein niedergeschlagen haben könnte. Nähere Untersuchungen durch Ryback ergaben, daß Polymyxin an die Albuminkomponente des Serums gekoppelt wird. An das Serumalbumin sind andererseits 0,2 bis 2,0 mÄq/1 Fettsäuren gebunden[13], was eine Brücke zu unseren Ergebnissen schlägt.

Die praktischen Aspekte der Befunde wurden im klinischen Teil der Arbeit diskutiert. Zu ihrer theoretischen Deutung bieten sich zwei Möglichkeiten. Einerseits ist es denkbar, daß die Interferenz unspezifisch ist und auf einem massiven Wachstumsimpuls der Fettsäuren auf die Bakterien beruht. Da der Polymyxineffekt äußerst dosisempfindlich ist,

* Diese Feststellung gilt, wie orientierende Versuche ergaben, nicht nur für das Polymyxin B, sondern auch für das Colimycin.

reichte dann die gegebene Polymyxinmenge nicht aus, den neugeschaffenen Überschuß an Bakterien zu bewältigen.

Fettsäuren gelten bei bestimmten Bakterien, z. B. Lactobacillen und Clostridium butyricum als wachstumsfördernd, bei anderen, besonders grampositiven Keimen, als wachstumshemmend (Lit. bei [5, 9, 14, 15, 19]). Die Wachstumsförderung soll durch Einsparung von Biotin, Riboflavin und Pantothensäure zustandekommen; Divalonsäure soll Acetat beim Einbau in L. acidophilus ersetzen. Der hemmende Effekt andererseits soll durch Eindringen der Fettsäuren in die Hüllmembranen und ihre Interferenz mit Wachstumssubstraten bedingt sein[19]. Bei Dyspepsiecoli hat Adam 1923 ein stärkeres Wachstum nach Zusatz u. a. von Glycerin und Alkaliseifen beobachtet, ohne freilich die Wachstumsförderung zahlenmäßig fassen zu können.

Gegen eine Erklärung unserer Befunde durch unspezifische Interferenz sprechen mehrere Überlegungen. Abgesehen von den methodischen Schwierigkeiten bei der Keimzählung, den noch zwiespältigen Angaben über die Bedeutung der Fettsäuren und abgesehen von der Tatsache, daß die von Adam getesteten wachstumsfördernden Stoffe Glycerin und Alkaliseifen bei uns keinen Einfluß auf die Polymyxinwirksamkeit hatten, müßten sich die Bakterienzahlen in Zehnerpotenzen verändern, um den Polymyxineffekt auszugleichen[3]. Unsere Bakterienzählungen haben niemals solche Unterschiede erkennen lassen.

Wahrscheinlicher als eine unspezifische Interferenz ist eine spezifische. Polymyxin B enthält selbst zwei Fettsäuren und wird an Lipoidstrukturen der Bakterien gebunden[6, 11, 23]. Es erscheint nicht ausgeschlossen, daß zwischen Polymyxin B und ungesättigten Fettsäuren eine „Substratkonkurrenz" eintritt, derart, daß die Fettsäuren die Angriffsstellen des Polymyxins an den Bakterien besetzen, sie dem antibiotischen Zugriff entziehen und vermehrungsfähig erhalten.

Zusammenfassung

Der Einfluß verschiedener Nahrungsbestandteile auf die bactericide Wirkung von Polymyxin B wurde untersucht. Die minimale Hemmkonzentration des Antibioticum stieg bei Zusatz von Casein mäßig, bei Zusatz von Öl- und Linolsäure beträchtlich an. Die Befunde wurden diskutiert und hypothetisch durch eine spezifische Interferenz ungesättigter Fettsäuren mit der Polymyxinbindung an Bakterienlipoide gedeutet.

Herrn Oberarzt Dr. J. Dehnert, Doz. Dr. H. Plückthun und Prof. Dr. K. Schreier danken wir für ihre Anregungen und Kritik bei der Abfassung der Arbeit und Durchsicht des Manuskripts.

Literatur

[1] Adam, A.: Über die Biologie der Dyspepsiecoli und ihre Beziehungen zur Pathogenese der Dyspepsie und Intoxikation. Jb. Kinderheilk. **101**, 295 (1923).

[2] Arret, B., and A. Kirshbaum: A sensitive plate assay for Polymyxin in pharmaceutic preparations, serum, and other body fluids. Antibiot. and Chemother. **6**, 95 (1955).

[3] Bliss, E. A., C. A. Chandler and E. B. Schoenbach: In vitro studies of Polymyxin. Ann. N. Y. Acad. Sci. **51**, 945 (1948—1951).
[4] Brownlee, G., S. R. M. Bushby and E. I. Short: The chemotherapy and pharmacology of the Polymyxins. Brit. J. Pharmacol. **7**, 170 (1952).
[5] Delwiche, E. A.: Metabolism of microorganisms. Ann. Rev. Microbiol. **9**, 145 (1955).
[6] Few, A. V., and J. H. Schulman: The absorption of Polymyxin E by bacteria and bacterial cell walls and its bactericidal action. J. gen. Microbiol. **9**, 454 (1953).
[7] Grove, D., and W. A. Randall: Assay methods of antibiotics. New York: Medical Encyclopedia Inc. 1955.
[8] Hausmann, W., and L. C. Craig: Polymyxin B_1 fractionation, molecular weight determination, amino acid and fatty acid composition. J. Amer. chem. Soc. **76**, 4892 (1954).
[9] Hendlin, D.: The nutrition of microorganisms. Ann. Rev. Microbiol. **8**, 47 (1954).
[10] Hirsch, H. A., C. G. McCarthy and M. Finland: Polymyxin B and Colistin: resistance and crossresistance in vitro. Proc. Soc. exp. Biol. N. Y. **103**, 338 (1960).
[11] Jawetz, E.: Polymyxin, Neomycin, Bacitracin. Antibiotic Monograph No. 5. New York: Medical Encyclopedia Inc. 1956.
[12] Lancet-Editorial: Lancet **2**, 396 (1947).
[13] Leupold: Ref. Nahrungsfett und Atherosklerose, Symposion der Medizinischen Universitätsklinik Erlangen am 8. u. 9. 7. 1960.
[14] Lichstein, H. C.: Microbial nutrition. Ann. Rev. Microbiol. **14**, 17 (1960).
[15] Magasik, B.: Nutrition of bacteria and fungi. Ann. Rev. Microbiol. **11**, 221 (1957).
[16] Mills, G. Y., and B. M. Kagan: Effects of oral Polymyxin B on Pseudomonas aeruginosa in the gastrointestinal tract. Ann. intern. Med. **40**, 26 (1954).
[17] Newton, B. A.: The properties and mode of action of the Polymyxins. Bact. Rev. **20**, 10 (1956).
[18] Rietzmann, I.: Übersichtsreferat über die Infektionen mit P. pyocyanea und ihre spezifische Behandlung. Zbl. Bact. **156**, 117 (1955).
[19] Roberts, R. B., K. Mc.Quillen and I. Z. Roberts: Biosynthetic aspects of metabolism. Ann. Rev. Microbiol. **13**, 1 (1959).
[20] Ryback, B.: Recherches sur la constitution du fuseau achromatique. 1. Etudes chimiques de quelques modèles protéiques. Bull. Soc. chim. Biol. Paris **32**, 703 (1950). Zit. n. A. V. Few.
[21] Schreier, K.: Eiweiß- und Kohlenhydratstoffwechsel bei Enteritis. In: A. Adam Säuglings-Enteritis. Stuttgart: Thieme 1956.
[22] Tomsovic, E. J.: Prolonged treatment with Polymyxin B. New Engl. J. Med. **293**, 1250 (1960).
[23] Villanueva, J. R.: Combined use of Polymyxine and Acetone to obtain cell-free enzymes. Nature (Lond.) **184**, 1565 (1960).

Dr. J. Spranger, Universitäts-Kinderklinik, Heidelberg

Zeitschrift für Kinderheilkunde 85, 525—542 (1961)

Aus dem St. Anna-Kinderspital in Wien (Ärztlicher Leiter: Prim. Dr. P. Krepler)

Zur diätetischen Dyspepsieprophylaxe

Von

P. Krepler

Mit 11 Textabbildungen

(Eingegangen am 13. März 1961)

Bei der Prophylaxe der nach unseren heutigen Vorstellungen vorwiegend infektiös bedingten dyspeptischen Erscheinungen von Säuglingen in einem Kinderkrankenhaus können prinzipiell verschiedene Wege beschritten werden, von denen jeder für sich gewisse Erfolge herbeiführen kann. Aber über längere Zeitabschnitte angewandt, zeigt es sich, daß trotz gleichzeitiger Anwendung aller nur möglichen Maßnahmen immer wieder unter den hospitalisierten Säuglingen dyspeptische Erscheinungen beobachtet werden, welche den Verdacht einer epidemischen Ausbreitung erwecken, auch wenn pathogene Darmkeime einschließlich der bereits bekannten pathogenen Colitypen nicht nachgewiesen werden können. Wir haben an anderer Stelle auf die vielen Übertragungsmöglichkeiten, sei es nun durch Kontakt- oder Luftinfektion, mit den pathogenen Colitypen (Krepler u. Zischka) oder Staphylokokken [Krepler (1)] hingewiesen und über die möglichen Gegenmaßnahmen berichtet. Den größten Teil dieser Maßnahmen haben wir an unserer Säuglingsabteilung realisiert, so insbesondere auch die indirekte UV-Bestrahlung und Luftdesinfektion durch ständige regelbare Verdampfung von Triäthylenglykol nach Kikuth u. Grün.

Nach unseren praktischen Erfahrungen ist es zwar in einer Massenpflege, wie in einem Kinderspital mit der bei uns üblichen sehr beschränkten Schwesternzahl, nicht möglich, die Übertragung von mit den Stühlen ausgeschiedenen Keimen ganz zu verhindern. Trotzdem ist jede Einschränkung der „Cross Infektion" ein Gewinn, da nach unserer Vorstellung [Krepler (2)] für die Entwicklung hochvirulenter Erregertypen die häufigen Passagen in einer empfänglichen Population (Neuaufnahmen) maßgebend sind. Ferner kann auch für das Angehen einer Infektion die Massivität der Infektionsdosis entscheidend sein. Da die Möglichkeit einer völligen Isolierung über den Rahmen von einzelnen Frühgeborenenstationen hinaus praktisch undurchführbar ist, hat man große Hoffnungen auf die antibiotische Dyspepsieprophylaxe gesetzt. Während wir uns

immer nur darauf beschränkten, eine drohende Dyspepsie bei den ersten Symptomen durch ein Antibioticum abzufangen oder einen bakteriologisch nachgewiesenen Träger von pathogenen Colitypen zu sanieren, hat man an manchen Kliniken eine generelle antibiotische Prophylaxe versucht, die aber inzwischen von allen verlassen wurde, da sie sehr bald zur Resistenzentwicklung gegen das betreffende Antibioticum geführt hat und so nicht nur die Prophylaxe, sondern auch die Therapie in Frage gestellt wurde (z. B. BRETON). Dazu kommt noch, daß durch die Antibiotica die normale Mund- und Darmflora schwer gestört wird und so ein nicht zu unterschätzender Faktor bei der Infektionsabwehr ohne zwingende Notwendigkeit ausgeschaltet wird. Die Substitution der zerstörten Darmflora durch orale Verfütterung geeigneter Colibakterien vermag nur in sehr unvollkommener Weise diesen Schaden zu beheben.

Vor wenigen Jahren schien es noch, als ob die diätetische Behandlung der Dyspepsien durch die Einführung der Breitbandantibiotica immer mehr an Bedeutung verlieren würde. Heute gibt es über ihre Notwendigkeit kaum mehr eine Diskussion und auch in der generellen Dyspepsieprophylaxe kommt die Diätetik zu neuem Ansehen. Das Lehrgebäude der alimentären Intoxikation hätte nicht so lange das deutsche pädiatrische Schrifttum beherrschen können, wenn nicht auch alimentäre Faktoren an der Pathogenese der von ADAM (1) im wesentlichen als Infektion erkannten Toxikose beteiligt gewesen wären. Zur richtigen Einstellung des Pendels im Wandel der Zeit erscheint es nötig, heute, besonders in Hinblick auf die prophylaktischen Möglichkeiten, der Säuglingsernährung wieder erhöhte Aufmerksamkeit zu schenken. Nichts kann den Einfluß der Ernährung auf die Entstehung von Darmstörungen besser veranschaulichen, wie der unbestrittene Schutz, den die Ernährung mit frischer Frauenmilch, selbst im gefährdeten Milieu eines Kinderkrankenhauses, gewährt, was auch in letzter Zeit wieder bei der Beurteilung prophylaktisch diätetischer Maßnahmen durch WALDMANN gut zum Ausdruck kommt. Es würde viel zu weit führen, hier einen Überblick über die Fortschritte der Säuglingsernährung in den letzten 15 Jahren geben zu wollen, obwohl wir der Auffassung sind, daß jede Verbesserung der Ernährung im Sinne einer Annäherung an ein Optimum in qualitativer wie quantitativer Hinsicht auch in bezug auf Dyspepsieprophylaxe eine Wirkung ausüben muß. Der Verdauungsapparat des Säuglings ist besonders im ersten Lebenshalbjahr in seiner Leistung so sehr beansprucht wie in keiner späteren Lebensphase, wird doch in dieser Zeit das Körpergewicht in der Regel verdoppelt und ein Nahrungsvolumen von $^1/_5$ bis $^1/_6$ des Körpergewichtes pro Tag bewältigt. Auch die Kalorienzufuhr beträgt pro Gewichtseinheit das Dreifache desjenigen beim Erwachsenen. Wenn man bedenkt, daß jeder auch außerhalb des Darmkanals gelegene Infekt, ja jeder vegetative Reiz die Verdauungsfunktionen, wie Sekretion, Motili-

tät und Resorption, im ungünstigen Sinne zu beeinflussen vermag, ist es verständlich, daß beim kranken Säugling der Funktionszustand des Verdauungsapparates sich in einem labilen Zustand befindet. Jedes Abweichen der Ernährung vom jeweiligen Optimum, das wegen der oft herabgesetzten Toleranz gar nicht so leicht zu finden ist, kann bereits eine manifeste Darmstörung hervorrufen. Dies ist natürlich erst recht der Fall, wenn auch noch Infektionen, selbst mit nur fakultativ pathogenen Darmkeimen dazukommen. Eine besondere Rolle spielt nun in dieser Phase der Pathogenese der Durchfallserkrankung, ob die mehr oder weniger pathogenen Keime aus der Umgebung des Säuglings nach ihrer peroralen Aufnahme im Verdauungstrakt einen für ihre Vermehrung günstigen Nährboden, der vorwiegend aus den bei bereits gestörter Funktion häufig stagnierenden Nahrungsbestandteilen besteht, vorfinden. Man kann nach den Vorschlägen von Adam (2) eine Kostform wählen, deren Bestandteile und Abbauprodukte von den „Dyspepsiekoli" wenig verwertet werden können, die aber trotzdem eine ausreichende Ernährung des Kindes gewährleistet. Diese Versuche laufen im wesentlichen darauf hinaus, im Darm eine Bifidumflora zu erzeugen, welche empirisch einen gewissen Schutz vor Dyspepsiekoli-Infektionen zu bieten scheint. Mayer ist es in letzter Zeit gelungen, auch in vitro Belege für „ein antibiotisch wirksames Prinzip" des B. bifidum beizubringen, obwohl dies bisher trotz zahlreicher Bemühungen noch nie einwandfrei geglückt war. In ihrer praktischen Anwendung wahrscheinlich noch nicht voll ausgenützt dürften auch die bei bestimmter Nahrungszusammensetzung in spezifischer Weise das Wachstum des B. bifidum fördernden Faktoren sein, die in den letzten Jahren beschrieben wurden (Literatur bei Mayer) und zum Teil auch in ihrer chemischen Struktur aufgeklärt werden konnten (Petuely).

Auf einem ganz anderen Prinzip beruht die Wirksamkeit jener empirisch gefundenen Faserstoffe, wie z. B. die Karottensuppe [Maro (1)], die Apfeldiät [Heisler, Moro (2)], die Bananendiät (Fanconi) und das Johannisbrotmehl (Ramos), die aus der diätetischen Behandlung der Säuglingsenteritis nicht mehr wegzudenken sind und eine ganze Reihe günstig wirkender Komponenten in sich vereinen, unter denen ihr hohes Absorptionsvermögen wahrscheinlich die Hauptrolle spielt. Diesen Stoffen kommt neben der therapeutischen auch eine sehr gute prophylaktische Wirkung zu, wenn man sie der Milchnahrung in einem bestimmten Verhältnis beimischt oder als ständige Zufütterung verabreicht. Unter diesen hat zweifellos das Johannisbrotmehl eine besondere Bedeutung, nicht zuletzt deshalb, weil es als Handelspräparat „Arobon" Nestle in stets gleichbleibender Qualität, in einer leicht anwendbaren und gut verträglichen Form zur Verfügung steht. Für seine besondere Absorptionsfähigkeit ist vor allem der hohe Ligningehalt (21%) neben verschiedenen

Hemicellulosen und Cellulosen (4%) verantwortlich. Dadurch ist auch das Quellungsvermögen bedingt, zu dem auch noch ein geringer Pektingehalt (1%) beiträgt. Der Calorien- (100 g = 285 Cal.) und Salzgehalt (Kalium 860 mg-%) ist gleichfalls von Vorteil. Das gute Pufferungsvermögen wirkt sich günstig aus. Die Stopfwirkung ist nur zu einem geringen Teil auf den Gehalt an Gerbstoffen zurückzuführen. Die Wirkungsweise des Arobon wurde mehrmals experimentell studiert. Von größter Bedeutung ist seine Fähigkeit, Toxine durch Absorption zu binden (Tolentino, Martin du Pan), sowie die Verminderung der Keimzahl nach Arobonfütterung (Neyroud, Cruz). Tolentino hat die schlechte Kultivierbarkeit der wichtigsten pathogenen Darmkeime in Arobonsuspensionen auch bei Bouillonzusatz demonstriert. Ramos u. Marcos wiesen röntgenologisch eine Zunahme des Darminhaltes mit Normalisierung der Peristaltik nach, was klinisch einer Beseitigung von Spasmen und Kolikschmerzen entspricht. Die Wirksamkeit der Verdauungsfermente [Martin du Pan (2)] und peroral verabreichter Antibiotica (Hänsch und Mitarbeiter) wird durch das hohe Absorptionsvermögen nicht beeinträchtigt. Nahrungsabbauprodukte wie Aminosäuren werden nicht der Resorption entzogen (Schmidt). Die Auflockerung durch die Faserstoffe dürfte sogar eine bessere Durchsetzung mit den Verdauungssäften bewirken und sich so auf die Resorption günstig auswirken. Das große Wasserbindungsvermögen der Faserstoffe verhindert Wasserverluste durch den Stuhl und ermöglicht oft schon ohne Infusionen eine ausreichende Rehydrierung mit gleichzeitiger Kalorienzufuhr, ohne daß dadurch eine Überschreitung der geschädigten Toleranz oder eine Wucherung der pathologischen Darmflora zu befürchten wäre (Lust).

Für die *prophylaktische Anwendung* wird das Johannisbrotmehl schon durch die Geschichte seiner Entdeckung empfohlen. Man wurde nämlich dadurch auf seine antidyspeptische Wirksamkeit aufmerksam, daß während des spanischen Bürgerkrieges die Kinder der ärmeren Bevölkerungsschichten, welche sich zu einem großen Teil von Johannisbrot nähren mußten, weniger von Darmkatarrhen befallen wurden als die reicheren Bevölkerungsschichten. Während die therapeutische Anwendung des Arobon seit der Einführung in die Pädiatrie durch Ramos und seine Mitarbeiter (1941) in einer großen Anzahl von Publikationen (etwa 80) ihren Niederschlag fand, begann man anscheinend erst 1955 mit einer systematischen prophylaktischen Anwendung in durch Darmstörungen besonders gefährdeten Gemeinschaften; zunächst entsprechend der ursprünglichen Empfehlung von Ramos bei älteren Kindern (Bosch u. Navas). Schließlich zeigte es sich aber, daß man mit einer generellen 1—2prozentigen Arobonzufütterung bei der Kollektivaufzucht von Neugeborenen und Frühgeborenen oder in Säuglingsheimen die Dyspepsiehäufigkeit wesentlich herabsetzen konnte. Marie konnte 1956 in einer

vorher von Epidemien heimgesuchten Säuglings- und Kleinkinderkrippe die Häufigkeit infektiöser Enteritiden auf 6% herabsetzen. Arbelo u. Becana gaben 128 Neugeborenen tägliche Arobonzufütterungen in gruppenweise verschiedenen Konzentrationen und Mengen. Die Häufigkeit der Stühle war in allen Gruppen, die mehr als 10 g Arobon im Tag erhielten, statistisch signifikant geringer. Am günstigsten war das Ergebnis bei Verwendung von 6% Arobon. Es wurden auch keine schweren Dyspepsien beobachtet, gegenüber 9% in der simultanen gleich großen Kontrollgruppe. Auf ähnlich günstige Resultate verweisen Areias sowie Giraud. In Deutschland hat Stave mit Hilfe der 2prozentigen Arobondiät in einem Säuglings- und Mütterheim bei 32 Säuglingen im Vergleich mit 26 Kontrollen die Dyspepsiehäufigkeit von 6,5 auf 3% senken können. Zur statistischen Auswertung wurden die Beobachtungswochen gegenübergestellt.

Von besonderem Interesse ist die Entscheidung der Frage, ob Arobon auch unter den erschwerenden Bedingungen einer Krankenabteilung das Auftreten der interkurrenten dyspeptischen Erscheinungen wesentlich zu beeinflussen vermag. Über Erfolge in dieser Richtung haben erstmals Vonderweidt u. Klein 1955 aus Mühlhausen berichtet. In zwei hintereinander durchgeführten Versuchsreihen bei je 50 Säuglingen wurden ohne Arobonschutz 42 im Krankenhaus aufgetretene Dyspepsien, bei ständiger Zufütterung von 2% Arobon aber nur 7 beobachtet. Ein besonders optimistischer Bericht stammt von Matillon 1956 aus Martinique, wo die im tropischen Klima so häufigen „endlosen Entero-Kolitiden" durch einen 2%igen Arobonzusatz zum Pelargon bei 126 Kindern, darunter 36 Säuglingen, verschwanden, allerdings fehlt eine simultane Kontrollgruppe. An der Universitäts-Kinderklinik Lissabon verglich Antunes 1958 je 50 Säuglinge in alternierender Reihe mit und ohne Zufütterung von 2% Arobon. Die Enteritishäufigkeit betrug in der Arobongruppe 14, bei den Kontrollen 16. Allerdings war bei 11 Kindern der Arobongruppe die Enteritis erst nach dem Aussetzen der Zufütterung aufgetreten, so daß der Autor nur 3 Dyspepsien als Versager wertet. Pintelon u. Hooft haben aus Belgien auch über die Möglichkeit der Verhütung von DC-Infektionen berichtet. In letzter Zeit (1960) ist auch aus Österreich ein sehr günstiger Erfahrungsbericht über die Dyspepsieprophylaxe in einem Kinderspital durch 2% Arobonzufütterung bei Kindern bis zu 2 Jahren erschienen (Waldmann). An einem großen Krankengut ging in den günstigsten Vergleichsgruppen die Enteritishäufigkeit von 15% auf 3,5% zurück. Erbrechen trat hingegen etwas häufiger bei Arobonfütterung auf. Als Enteritis wurde jede Darmstörung bewertet, welche einer medikamentösen oder diätetischen Therapie bedurfte. Braun u. Karageorgiu-Sabuni haben in einer über mehrere Jahre durchgeführten statistisch sehr exakt ausgewerteten Versuchsserie

an der Kinderklinik von Erlangen berichtet. Es ergab sich eine sehr gute Schutzwirkung des 2% Arobon auch bei den Säuglingen des 1. Trimenon. Allerdings konnten DC-Infektionen durch Arobon nicht verhindert werden, auch dyspeptische Erscheinungen waren hiebei nicht signifikant vermindert.

Eigene Untersuchungen

Da eigene orientierende Untersuchungen zu dieser Frage im Krankenhaus zunächst ein ziemlich indifferentes Ergebnis zu haben schienen, entschlossen wir uns, in einem alternierenden Versuch, der von Anfang August 1958 bis März 1959 ohne Unterbrechung lief, ein größeres Krankengut kritisch auszuwerten[1].

In dieser Zeit erhielt jeder zweite Säugling vom 1. Tag seines Aufenthalts bis zur Entlassung zu jeder Milchnahrung 2% Arobon zugesetzt. Im Falle einer Dyspepsie verwendeten wir auch zur Behandlung derselben vorzugsweise Arobon, je nach Alter in 5—10prozentiger Suspension. Außer dem Zusatz von Arobon zur Prophylaxe und zur Therapie im Falle von Darmstörungen sollte zwischen den beiden Gruppen keinerlei Unterschied bestehen. Die Grundnahrung bestand in beiden Gruppen aus den üblichen Milchverdünnungen, Gemüse, Brei und Obstsäften. Bei Dyspepsieneigung gaben wir vorzugsweise halbfette Säuremilch (Eledon), bei älteren Kindern Pelargon. Zur Dyspepsiebehandlung gaben wir anstelle des Arobon in der Kontrollgruppe Karottensuppe. Diese wurde aber nicht prophylaktisch angewandt. Infusionen und Antibiotica verabreichten wir in beiden Gruppen je nach individuellem Bedarf. Für die Durchführung des Versuches schien es günstig, daß schon seit vielen Jahren der Entstehung interkurrenter Dyspepsien, insbesondere durch pathogene Colitypen, erhöhte Aufmerksamkeit geschenkt wurde (KREPLER). So war es üblich, bei allen Säuglingen schon bei der Aufnahme einen Rektalabstrich auf pathogene Darmbakterien untersuchen zu lassen. Wir wiederholten die Untersuchung bei jeder interkurrenten Dyspepsie und kontrollierten in der Regel auch den bakteriologischen Erfolg der Behandlung. Bei der Auswertung der Versuchsergebnisse faßten wir den Begriff der Dyspepsie möglichst weit. Wir wollten wissen, ob sich die prophylaktische antidyspeptische Wirkung auch bei jenen leichten Darmstörungen, die einem labilen Zustand der Verdauungsfunktionen entsprechen, auswirken würde. Deshalb haben wir auch leichteste Störungen mit nur etwas vermehrten Stühlen mit Schleimbeimengung und mit nur leicht gestörtem Gedeihen zu den Dyspepsien gerechnet, jedoch wendeten wir diesen Grundsatz in der Arobon- wie in der Kontrollgruppe in gleicher Weise an.

Dieses Vorgehen erklärt den relativ hohen Prozentsatz von interkurrenten Verdauungsstörungen in beiden Gruppen. Darüber hinaus wurde aber auch das Augenmerk darauf gelenkt, wie oft schwerere Darmstörungen auftraten und insbesondere, welche Rolle die pathogenen Colitypen oder andere pathogene Darmbakterien in den beiden Versuchsgruppen spielten.

Nach Abschluß dieses Versuches lagen 290 Krankengeschichten vor, 147 in der Arobongruppe und 143 in der Kontrollgruppe. Es zeigte sich, daß bei jenen Kindern, welche kürzer als 1 Woche an der Abteilung lagen, eine Beurteilung hinsichtlich des prophylaktischen Effektes wegen der zu kurzen Beobachtungszeit nicht möglich war. Sie verteilten sich auf beide Gruppen gleichmäßig und hatten keine dyspep-

[1] Wir danken der Firma Nestle für die großzügige Bereitstellung der benötigten Versuchsmengen.

tischen Erscheinungen. Nach Abzug derselben verblieben noch 263 Kinder, davon 139 in der Arobongruppe und 124 Kontrollen.

Die alternierende Versuchsanordnung sollte uns durch eine gleichmäßige Verteilung sämtlicher nicht näher aufgegliederter Faktoren auf beide Gruppen von verschiedenen systematischen Einflüssen auf die Enteritishäufigkeit möglichst unabhängig machen. Insbesondere konnte der Einfluß verschiedenartiger Erkrankungen auf den Magen-Darmtrakt im Sinne der vieldiskutierten „parenteralen Dyspepsie" nur so auf beide Versuchsgruppen in gleicher Weise verteilt werden.

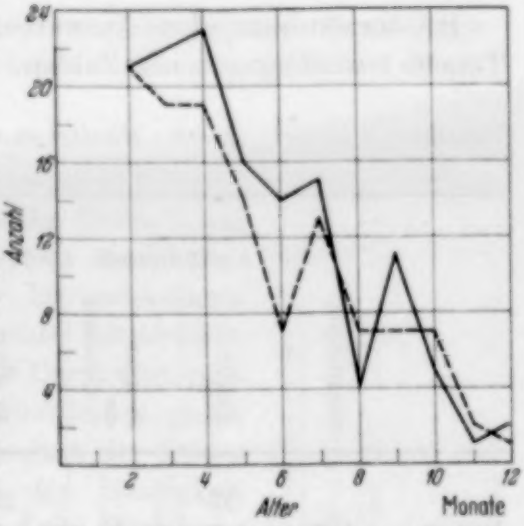


Abb. 1. Altersverteilung. —— Arobongruppe, – – – Kontrollen

Während eine Überprüfung der beiden Gruppen auf Vergleichbarkeit in bezug auf die Verteilung und Schwere verschiedener außerhalb des Darmes gelegener Erkrankungen praktisch unmöglich ist, steht uns in der Prüfung der Aufenthaltsdauer und der Altersverteilung ein ausgezeichnetes Mittel zum Nachweis der tatsächlichen Vergleichbarkeit der beiden Versuchsgruppen zur Verfügung. Abb. 1 gibt die Altersverteilung in beiden Gruppen wieder. Im allgemeinen ist die weitgehende Übereinstimmung deutlich, insbesondere was die am besten besetzten Altersgruppen anbelangt. Wie aus Abb. 2 hervorgeht, ist auch die Aufenthaltsdauer in beiden Gruppen von sehr ähnlicher Verteilung. Somit kann man annehmen, daß der Einfluß aller die Entstehung einer Anstaltsdyspepsie fördernden Faktoren in den beiden Versuchsgruppen annähernd gleich war und der einzige wesentliche Unterschied tatsächlich in der prophylaktischen Beigabe von Arobon bestand.

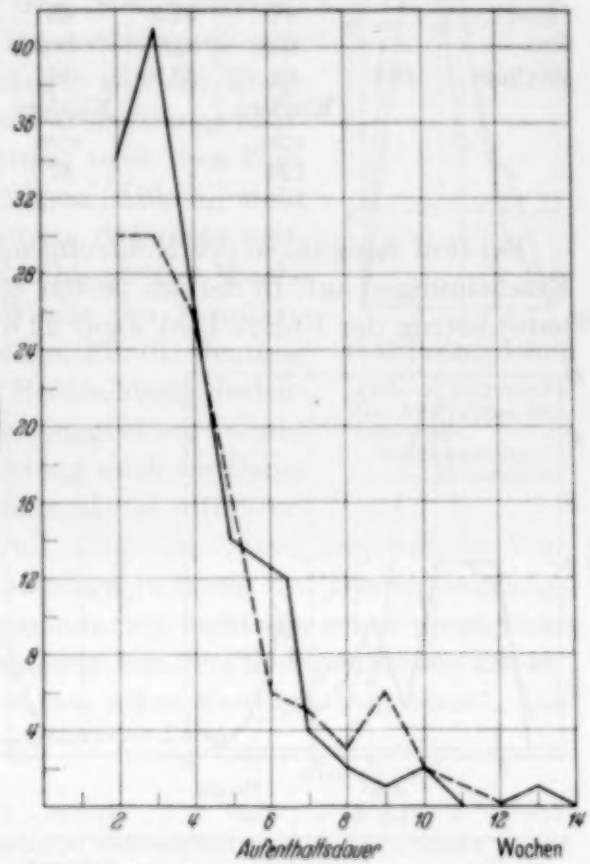


Abb. 2. Aufgliederung nach der Dauer des Krankenhausaufenthaltes. —— Arobongruppe, – – – Kontrollen

Bei der summarischen Auswertung der Ergebnisse zeigten sich die in Tabelle 1 wiedergegebenen Zahlen.

Tabelle 1. *Übersicht über die Häufigkeit interkurrenter Dyspepsien in verschiedenen Altersgruppen (263 Fälle)*

		Interkurrente Dyspepsien							
		0—12 Monate		0—6 Monate		7—12 Monate		3—6 Monate	
	Gesamtzahl	Anzahl	Prozent der Gesamtzahl	Anzahl	Prozent der Gesamtzahl	Anzahl	Prozent der Gesamtzahl	Anzahl	Prozent der Gesamtzahl
Arobon	139	32 von 139	23	23 von 101	22,8	9 von 38	23,7	17 von 75	22,6
Ohne Prophylaxe	124	47 bei 42 Kindern von 124	37,9 bzw. 33,8	40 bei 35 Kindern von 87	45,9 bzw. 40,2	7 von 37	18,9	29 von 60	48,3

Bei fünf Säuglingen der Kontrollgruppe traten zweimal dyspeptische Erscheinungen auf. In der am besten besetzten Altersgruppe (3—6 Monate) betrug der Unterschied sogar 22,6% gegenüber 48,3%. Dafür war

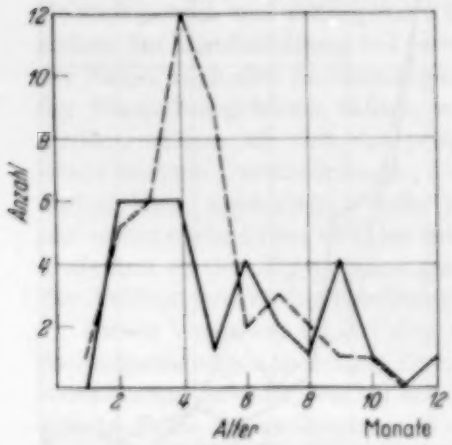


Abb. 3

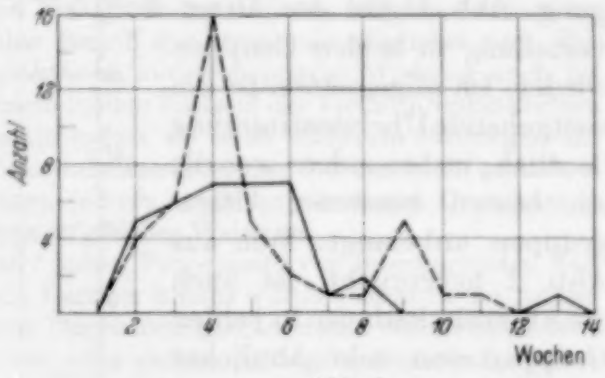


Abb. 4

Abb. 3. Altersverteilung der interkurrenten Dyspepsien. —— Arobongruppe, – – – Kontrollgruppen

Abb. 4. Dauer des Krankenhausaufenthaltes bei jenen Kindern, welche interkurrent an Dyspepsie erkrankten. —— Arobongruppe, – – – Kontrollen

er in den schlecht besetzten älteren Altersstufen nicht nachweisbar. Es kann auch sein, daß für diese Gruppen eine höhere Arobonkonzentration zweckmäßig gewesen wäre. Aus der graphischen Darstellung der Alters-

verteilung der interkurrenten Dyspepsien (Abb. 3) sind diese Unterschiede in der prophylaktischen Wirkung in den verschiedenen Altersstufen gut zu ersehen.

Für die statistische Auswertung war es von großer Wichtigkeit, zu prüfen, ob die Dauer des Krankenhausaufenthaltes von maßgeblichem Einfluß auf die Wahrscheinlichkeit einer Erkrankung an interkurrenter Dyspepsie war; ob etwa die Häufigkeit des Auftretens interkurrenter Darmstörungen proportional der Aufenthaltsdauer war oder mit anderen Worten, ob die Chancen interkurrenter Darmstörungen während des ganzen Krankenhausaufenthaltes gleich groß waren. Es ergab sich, daß zwischen der Dauer des Krankenhausaufenthaltes und der Häufigkeit interkurrenter Darmstörungen keine feste Beziehung bestand, was ein Vergleich von Abb. 2 (Aufenthaltdauer beider Versuchsgruppen) und Abb. 4 (Aufenthaltsdauer der interkurrenten Darmstörungen) sehr schön veranschaulicht. Damit drängte sich die Frage auf, wann denn die interkurrenten Darmstörungen aufzutreten pflegen. Bei einer Sichtung nach dem Zeitpunkt des Beginnes solcher Störungen (Abb. 5), stellt sich die interessante Tatsache heraus, daß diese weitaus überwiegend schon in der ersten bis zweiten Woche und niemals nach der vierten Woche des Krankenhausaufenthaltes beobachtet wurden. Für die Deutung der Pathogenese scheint diese Beobachtung bedeutungsvoll. Für die statistische Auswertung ergibt sich daraus, daß eine Gruppenbildung nach der Dauer des Aufenthaltes unnötig ist, während die Altersverteilung berücksichtigt werden muß. Das von STAVE angewandte Verfahren, die einzelnen Aufenthaltswochen in bezug auf Dyspepsiehäufigkeit zu vergleichen, erfaßt strenggenommen nicht die reine prophylaktische Wirkung, sondern diese vermengt mit dem therapeutischen Effekt.

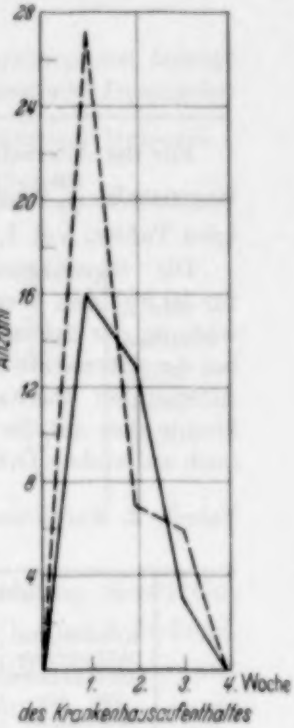


Abb. 5. Zeitpunkt des Auftretens der Dyspepsie. ——— Arobongruppe, – – – Kontrollen

Die gewonnen Daten wurden nach dem χ-Test statistisch ausgewertet[1]. Das Datenmaterial präsentiert sich dabei in folgender Form:

	Arobon				Kein Arobon			
(Alter	bis 3	4—6	7—9	10—12	bis 3	4—6	7—9	10—12
Ohne Störung	37	41	23	6	34	18	21	9
Mit Störung	11	12	7	2	12	23	6	1

[1] Ich bin hierbei Herrn Dozent Dr. W. EBERL u. Herrn Ing. P. MEISSL vom mathematischen Labor der Technischen Hochschule Wien sehr zu Dank verpflichtet.

Auswertung getrennt nach Altersstufen:

Altersstufe (Monate)	Kontingenztafel		Wert von χ^2 (1 F.g.)
0—3	37	34	0,128
	11	12	
4—6	41	18	11,070
	12	23	
7—9	23	21	0,008
	7	6	

Für die Altersstufe von 10—12 Monaten wurde die Nichtsignifikanz der Kontingenztafel $\frac{6\,9}{2\,1}$ wegen der geringen Zahl der Beobachtungen mit Hilfe der Biometrica Tables, Vol. I, von PEARSON u. HARTLEY festgestellt.

Die Signifikanzschwelle der χ^2-Verteilung mit einem Freiheitsgrad hat für 99,9% den Wert 10,8. In diesem Sinne ist also die prophylaktische Schutzwirkung der 2prozentigen Arobonbeifütterung gegen dyspeptische Erscheinungen bei der Altersstufe von 4—6 Monaten höchst signifikant, während bei den anderen Altersstufen überhaupt kein signifikanter Einfluß zu verzeichnen ist. Zum Teil könnte dies auf die geringeren Belegzahlen zurückgeführt werden, vielleicht aber auch auf andere Gründe, wie z. B. relativ zu geringe Arobonkonzentration.

Tabelle 2. *Aufgliederung auf Grund im Stuhl nachgewiesener pathogener Darmkeime und beobachteter Darmstörungen*

	Interkurrente Dyspepsie			Keine interkurrente Dyspepsie		
	Kinder mit pathogenen Darmkeimen bei der Aufnahme	Pathogene Darmkeime, im Krankenhaus aufgetreten	Enteritis bei Aufnahme, ohne pathogene Darmkeime	Kinder mit pathogenen Darmkeimen bei der Aufnahme	Pathogene Darmkeime, im Krankenhaus aufgetreten	Enteritis bei Aufnahme, ohne pathogene Darmkeime
A I	0	55B5^{E}: 1 111B4^{E}: 3 4	3	111B4^{E}: 2 55B5^{E}: 1 55B5^{A}: 1 Staph^{E}: 1 5	111B4^{A}: 3 111B4^{A}+ 55B5^{A}: 1 4	18
A II	0	0	0	111B4^{E}: 2 2	0	2
K I	55B5^{A}: 2 26B6^{E}: 1 3	111B4^{E}: 4 26B6^{E}: 1 5	6	111B 4^{E}: 5 127B 8^{E}: 1 128B12^{E}: 1 7	0	17
K II	55B5^{A}: 1 1	111B4^{E}: 1 1	0	111B4^{A}: 1 1	0	6

* Die Zahlenformeln bedeuten die Antigenstruktur der pathogenen Colitypen: E = mit gleichzeitiger Darmstörung (Enteritis), A = Ausscheiden von Bakterien, ohne Darmstörung.

Im einzelnen interessierte uns die Frage, ob die Arobonbeifütterung das Angehen einer DC-Infektion oder wenigstens das Auftreten von Dyspepsien in jenen Fällen zu beeinflussen vermochte, bei denen die bak-

teriologische Stuhlaustestung das Vorhandensein von für den Säugling häufig pathogenen Darmkeimen, einschließlich der pathogenen Colitypen, ergab. Gleichzeitig war es von Interesse, wie sich jene Kinder verhielten, welche schon bei der Aufnahme dyspeptische Erscheinungen hatten und in den Versuch einbezogen worden waren. Tabelle 2 veranschaulicht das

Tabelle 3

Prüfung der Auswirkung des Arobonschutzes bei den durch Infektion mit bedingt pathogenen Darmkeimen oder durch vorangegangene Enteritis begünstigten Dyspepsien

		Anzahl	Davon interkurrente Dyspepsie		
			Zahl	Prozent	
Kinder mit pathogenen Darmkeimen bei Aufnahme	A	7	0	0	Unterschiede nicht signifikant
	K	12	4	33	
Kinder, bei denen im Krankenhaus pathogene Darmkeime auftraten	A	8	4	50	
	K	6	6	100	
Kinder mit Enteritis bei der Aufnahme ohne pathogene Darmkeime	A	23	3	13	
	K	29	6	20	

Auftreten interkurrenter Dyspepsien unter Berücksichtigung dieser Gesichtspunkte in den beiden Versuchsgruppen, wobei das 1. und 2. Lebenshalbjahr getrennt ausgewiesen werden. In Tabelle 3 faßten wir die aus Tabelle 2 ablesbaren Ergebnisse übersichtlich zusammen. Die angeführten Prozentberechnungen haben keinen statistischen Aussagewert, sie werden nur zur Verdeutlichung der Resultate angeführt.

Obwohl die Zahl der Beobachtungen viel zu gering ist, um Schlußfolgerungen zu erlauben, muß man feststellen, daß in beiden Gruppen DC-Infektionen etwa gleich häufig vorkamen. Hingegen hat es den Anschein, daß Kinder, welche schon bei der Aufnahme pathogene Darmkeime im Stuhl ausschieden, in der Arobongruppe weniger oft dyspeptisch wurden. Ähnlich verhält es sich mit den Säuglingen, bei denen erst während des Krankenhausaufenthaltes pathogene Darmkeime im Stuhl auftraten. In dieser Gruppe kommt die Aussage einer Signifikanz am nächsten. Bei den Kindern, welche durch eine vorangegangene Enteritis zu interkurrenten Darmstörungen disponiert waren, ist der Unterschied zwar gleichsinnig wie bei den vorigen Gruppen, aber zahlenmäßig sehr gering.

Die kleine Zahl einschlägiger Beobachtungen erlaubt uns somit nicht eine statistisch fundierte Aussage über den prophylaktischen Wert der Arobonbeifütterung bei Infektionen mit pathogenen Colitypen oder Staphylokokken zu machen, wenn auch das Ergebnis unserer Beobachtungen im Sinne einer relativen antidyspeptischen Wirkung auch bei den

Coli-Infektionen spricht, obwohl das Angehen der Infektion allem Anschein nach nicht verhindert wird. In diesem letzteren Punkt stimmen unsere Untersuchungen gut mit den nach Abschluß dieser Arbeit erschienenen Bericht von BRAUN u. KARAGEORGIU - SABUNI überein.

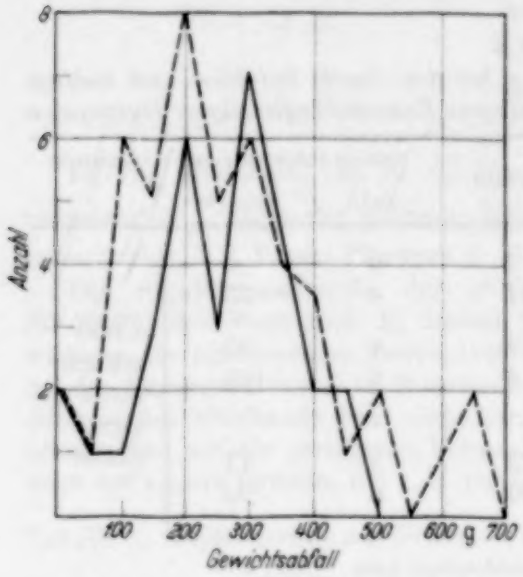


Abb. 6

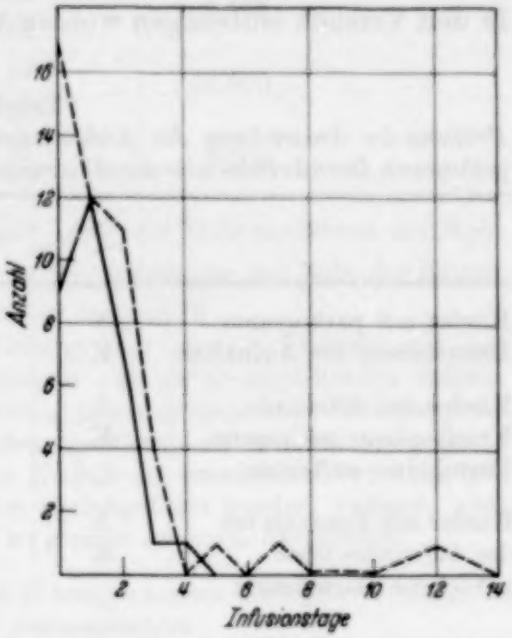


Abb. 7

Abb. 6. Gewichtsverluste der Kinder mit interkurrenter Darmstörung. —— Arobongruppe, - - - Kontrollen

Abb. 7. Aufgliederung nach der Dauer der Infusionsbehandlung. —— Arobongruppe, - - - Kontrollen

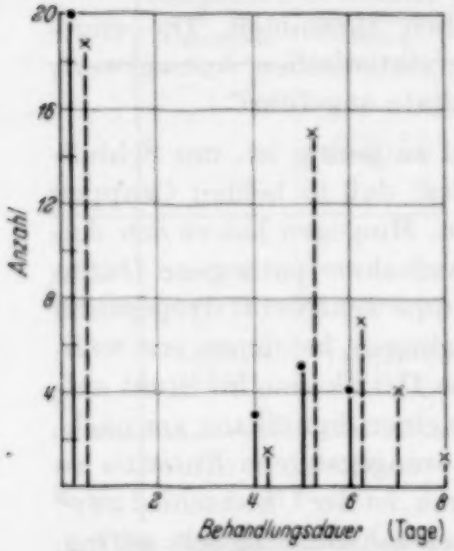


Abb. 8. Aufgliederung nach der Notwendigkeit und Dauer einer antibiotischen Behandlung mit Nebacetin. —— Arobongruppe, - - - Kontrollen

Weiterhin war es von Interesse, die Schwere der in unsere Statistik einbezogenen dyspeptischen Erscheinungen in den beiden Versuchsgruppen gegenüberzustellen. Demgemäß ist aus Abb. 6 die Verteilung der Gewichtsverluste ($\pm$ 25 g) in der akuten Phase der Erkrankung bei den interkurrenten Dyspepsien zu ersehen. Es zeigen sich in der Kontrollgruppe mehr Dyspepsien mit höheren Gewichtsverlusten, andererseits aber auch eine größere Anzahl mit nur geringem Gewichtsverlust (100—150 g). In den mittleren Bereichen stimmen beide Kurven weitgehend überein. Das Arobon scheint also gerade leichte Dyspepsien zu verhindern, andererseits aber auch extreme Gewichtsverluste bei schweren Fällen hintanzuhalten. Die Unterschiede würden zwar bei einer statistischen Auswertung keine Signifikanz ergeben, was aber

zu einem wesentlichen Teil durch die im Interesse des kranken Kindes notwendig gewordene intensivere Behandlung (Diät, Infusionen, Antibiotica) in der Kontrollgruppe bedingt ist, wie noch im Folgenden gezeigt wird. Wenn man das Ausmaß der Infusionsbehandlung als Gradmesser für die Einschätzung der Schwere der Erkrankung gelten lassen

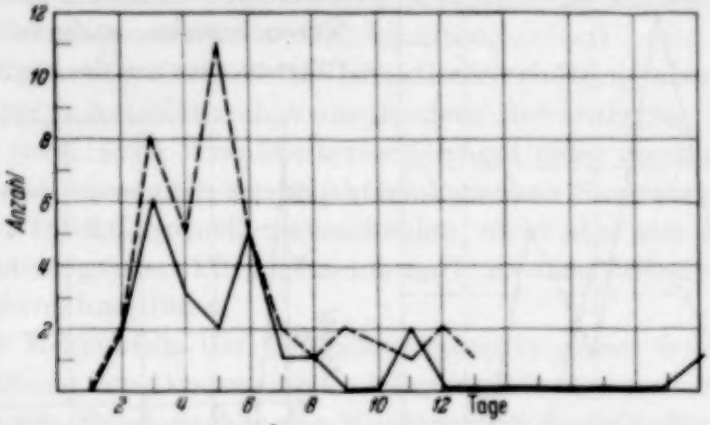


Abb. 9a. Dauer der interkurrenten Dyspepsien im 1. Lebenshalbjahr. —— Arobon, - - - Kontrollen

Abb. 9b. Dauer der interkurrenten Dyspepsien im 2. Lebenshalbjahr. —— Arobon, - - - Kontrollen

will, zeigt sich ein ganz ähnliches Ergebnis bei der Aufgliederung nach der Dauer der Infusionsbehandlungen (Abb. 7).

Die *Behandlung von Darmstörungen* führten wir, wie eingangs erwähnt, in beiden Gruppen nach gleichen Gesichtspunkten durch. Als Antibioticum verwendeten wir auf Grund der früheren Erfahrungen, deren Ergebnisse [Krepler (3)] an unserer Abteilung heute noch gültig sind, in erster Linie Neomycin + Bacitracin. Da dadurch der Verlauf einer infektiösen Enteritis ganz entscheidend beeinflußt werden kann, sei betont (Abb. 8), daß die Kinder der Kontrollgruppe entsprechend einem schwereren Verlauf mehr und länger antibiotisch behandelt werden mußten als die Arobonfälle, somit die von uns durchgeführte Behandlung den Unterschied in der Schwere und Dauer der interkurrenten Dyspepsien verwischt und keinesfalls zu einer günstigeren Beurteilung der prophylaktischen Arobonwirkung beiträgt. Der eindrucksmäßige Unterschied in der Schwere der interkurrenten Dyspepsien beider Vergleichsgruppen wird noch durch die Aufgliederung nach der Dauer der einzelnen Dyspepsieattacken, am deutlichsten im ersten Lebenshalbjahr (Abb. 9), unterstrichen. Im gleichen Sinne spricht auch die Aufgliederung nach

der durchschnittlichen Zahl der Stühle pro Tag während der Dyspepsiedauer (Abb. 10). Nur bei der Aufgliederung nach der Häufigkeit des Erbrechens (Abb. 11) schneidet die Arobongruppe etwas ungünstiger ab als die Kontrollgruppe. Die stärkere Neigung zum Erbrechen war bei einzelnen Kindern auch schon während der Durchführung der Versuchsreihe aufgefallen. Wir führten dies auf die leicht körnige

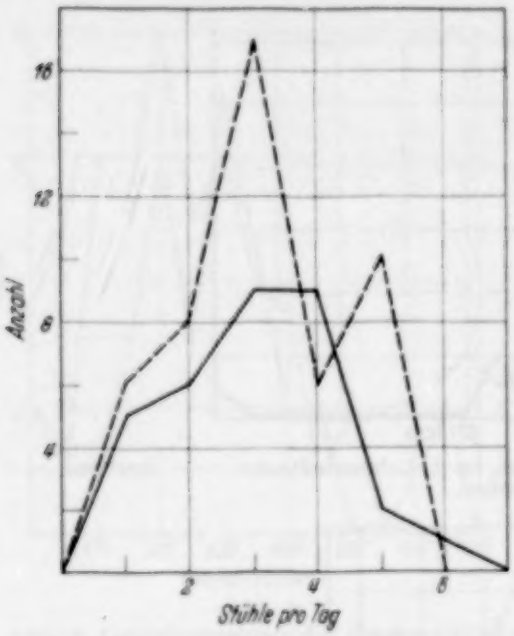


Abb. 10

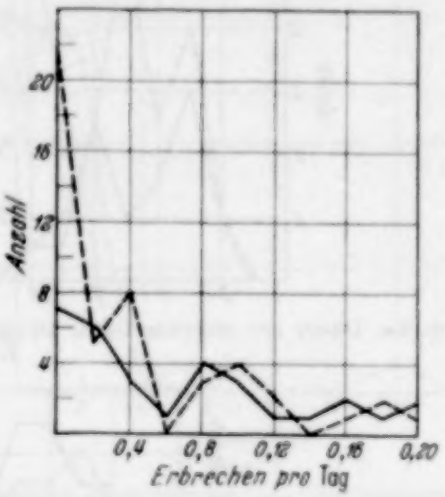


Abb. 11

Abb. 10. Durchschnitt der Stühle pro Tag (± 0,5) während der Dyspepsie. —— Arobon, – – – Kontrollen

Abb. 11. Durchschnitt des Erbrechens pro Tag (± 0,2). —— Arobon, – – – Kontrollen

Beschaffenheit der Arobonaufschwemmung zurück. Es könnte sein, daß diese durch eine reflexauslösende Wirkung auf den Rachen, vielleicht auch durch eine Irritation der empfindlichen Magenschleimhaut oder durch die Volumszunahme des Mageninhaltes infolge der Quellwirkung das Erbrechen auszulösen vermag, da es entweder beim Trinken oder erst einige Zeit nach der Mahlzeit auftrat.

Einen ähnlich günstigen Effekt wie bei der Behandlung der interkurrenten Dyspepsien glaubten wir auch bei der Therapie der mit Darmstörungen aufgenommenen Säuglinge mit Arobon beobachtet zu haben und zwar was die durchschnittliche Zahl der Stühle, den Gewichtssturz und die Dauer der Durchfälle anbelangt. Da dies aber nicht zum Thema gehört, überdies die relativ geringe und der je nach Einlieferung sehr ungleiche Behandlungsbeginn die Möglichkeit einer statistischen Auswertung in Frage stellen, wird auf die zahlenmäßige Wiedergabe der Ergebnisse verzichtet.

Diskussion der Ergebnisse

Bei der gegebenen baulichen Anordnung unserer Kinderspitäler und Säuglingsabteilungen, bei der zeitweilig unvermeidlichen Überfüllung mit schwerstkranken Kindern und der knappen Zuteilung von Schwestern ist es unmöglich, die infektiösen Komponenten der Darmstörungen

auszuschalten. Dies ist kein Grund, in unseren Bemühungen zu erlahmen, die Übertragung von Keimen aus dem Krankenhausmilieu auf den kranken Säugling so weit wie nur irgend möglich *einzuschränken!* Trotz widrigster Umstände ist es uns gelungen, die DC-Infektionen weitgehend zu vermindern. Andererseits liegen Mitteilungen vor, nach denen trotz Erfüllung aller idealen Forderungen bezüglich der Isolierung DC-Infektionen nicht ausgeschaltet werden konnten.

Die Ergänzung unserer auf Infektionsverhütung abzielenden Maßnahmen durch Antibiotica hat nur insofern Berechtigung, als wir die Erkrankten (evtl. auch Krankheitsverdächtige) einer rascheren klinischen Heilung und womöglich auch bakteriologischen Sanierung zuführen, so daß sie als Infektionsquellen ausscheiden, nicht aber zur generellen Prophylaxe einer ganzen Pflegegemeinschaft, da dies unweigerlich zur Resistenzentwicklung führt.

In der Erkenntnis der Unvollkommenheit dieser beiden Methoden zur Verhütung von Dyspepsien an Säuglingsabteilungen ist heute wieder die *diätetische Prophylaxe* in den Vordergrund gerückt. Es ist sicher, daß die hier gelegenen Möglichkeiten noch nicht voll ausgenützt werden. *Bei der Behandlung spart die Diätetik Antibiotica, bei der Prophylaxe ist sie durch Antibiotica nicht zu ersetzen.* Die beste Grundlage für die diätetische Prophylaxe ist die jeweils der Funktionsfähigkeit des Verdauungsapparates qualitativ und quantitativ am besten angepaßte Ernährung. Da die natürliche Ernährung mit Muttermilch und frischer Frauenmilch nicht überall zur Verfügung steht, sollten wir die reichhaltigen Möglichkeiten, welche auch die künstliche Ernährung zu bieten vermag, so weit wie möglich und bewußt auch zur Dyspepsieprophylaxe heranziehen.

Unsere Untersuchungen haben bei statistisch fachgemäßer Auswertung ergeben, daß in unserem Krankengut in bestimmten Altersstufen (3—6 Monate) durch die ständige Zufütterung von 2% Arobon zur Milchnahrung eine höchstsignifikante Schutzwirkung gegen das Auftreten interkurrenter Dyspepsien nachweisbar war. Mehr als die Hälfte der interkurrenten Dyspepsien konnte verhindert werden. Auch der Verlauf der entstandenen Darmstörungen schien deutlich gemildert zu sein. Bei gesonderter Prüfung der ersten 3 Lebensmonate trat keine zahlenmäßig erfaßbare Schutzwirkung in Erscheinung. Auch bei den Säuglingen im 2. Lebenshalbjahr ließ sich mit der 2prozentigen Arobonbeifütterung kein prophylaktischer Effekt erzielen.

Bei der *Deutung* dieser Ergebnisse ist es notwendig, sich vor Augen zu halten, daß eine diätetische Dyspepsieprophylaxe niemals einen absoluten Schutz darstellen kann, sondern nur einen relativen Schutzfaktor, von an und für sich vielleicht nur geringem Einfluß, der aber bei einem schwankenden labilen Gleichgewicht in entscheidender Weise zur Stabilisierung der normalen Funktion des Darmtraktes beitragen kann. Wir

könnten uns daher ganz gut hypothetisch vorstellen, daß in den ersten 3 Lebensmonaten infolge der viel größeren Dyspepsieneigung der künstlich ernährten Kinder in diesem Alter der Einfluß der Arobonprophylaxe in *unserem* Krankengut nicht ausgereicht hat, um dyspeptische Erscheinungen zu verhindern, während dieser Einfluß im 2. Trimenon in höchst signifikanter Weise in Erscheinung trat. Auf Grund des Zeitpunktes, zu dem diese Dyspepsien einzusetzen pflegten (in den ersten 4 Wochen des Krankenhausaufenthaltes), können wir vermuten, daß eine wesentliche Komponente in ihrer Entstehung die Auseinandersetzung des Organismus mit den Keimen des veränderten Milieus darstellt. Dabei müssen diese Keime nicht so ausgesprochen pathogen sein, wie dies bei den als Dyspepsiecoli bezeichneten Serotypen von vielen angenommen wird! So wichtig es war nachzuweisen, daß es für den Säugling relativ darmpathogene Colitypen gibt, welche bevorzugt an den schweren Darmkatarrhen und Toxicosen beteiligt sind, so muß man doch zugeben, daß auch sehr zahlreiche Dyspepsien vorkommen, bei denen keine der bisher gefundenen Dyspepsiecolitypen nachgewiesen werden kann. Es erscheint auch extrem unwahrscheinlich, daß für jede Dyspepsie ein spezieller Colityp verantwortlich sein soll. Es ist viel eher anzunehmen, daß die perorale Aufnahme verschiedener Keime, wie B. coli, Staphylokokken, Pyocyaneus usw., welche normalerweise an der Barriere der unspezifischen Infektionsabwehr unschädlich gemacht werden, in bestimmten Fällen zu einer Besiedelung des oberen Dünndarms führen kann. Man war schon lange bereit, der bakteriellen Besiedlung des oberen Dünndarms und Duodenum eine Rolle bei der Dyspepsie beizumessen, ohne daß man sich über die Bedeutung derselben ins Klare gekommen wäre. Es steht nach wie vor die Rolle der „endogenen Coliinfektion" nach Moro, die vielfach studierte perorale Besiedelung, die Rolle der Abwehrmechanismen (Magensalzsäure, Lysozym (?) und in ihrer Natur noch ungeklärte bactericide Substanzen nach Keller, Nassau und Mitarbeiter), der Einfluß parenteraler Infektionen und vegetativer Reaktionen zur Diskussion, wobei das Wechselspiel zwischen primärer und sekundärer Veränderung noch besondere Beachtung verdient. In dieser Fülle noch offener Fragen möchten wir die auffallende Tatsache registrieren, daß in einer genau ausgewerteten Untersuchungsreihe interkurrente Dyspepsien überwiegend leichterer Art meist schon in den ersten 2 Wochen, nie nach der 4. Woche der Hospitalisierung ihren Anfang nahmen. Damit wird nur das bestätigt, was uns eindrucksmäßig eine jahrzehntelange Erfahrung lehrt. Die Deutung dieser Dyspepsien als „Anpassungsstörung" an die in offenbar unvermeidlicher Weise per os aufgenommenen Fremdkeime bzw. als Störung eines biologischen Gleichgewichtes liegt hier ungemein nahe. (Selbstverständlich wurde die Sterilität der verabreichten Flaschennahrung stichprobenweise überprüft.) Die Arobonzugabe schien

gerade in diesen Mechanismus in günstigem Sinne einzugreifen, was durch die hohe Absorptionskraft und die Hemmung der Keimvermehrung im im Darm begreiflich erscheint.

Gegen das Angehen einer DC-Infektion schien, soweit die geringe Zahl der DC-Fälle überhaupt eine Aussage erlaubt, das Arobon nicht zu schützen. Wohl aber wurde der Eindruck erweckt, daß dyspeptische Erscheinungen sich in einem Teil dieser Fälle verhindern ließen. Dieses Ergebnis ließ sich jedoch nicht statistisch sichern.

Die von uns mit Arobon erzielten Ergebnisse bei der Dyspepsieprophylaxe bleiben hinter manchen in der Literatur mitgeteilten, viel größeren zahlenmäßigen Unterschieden in der Dyspepsiehäufigkeit zweier Vergleichsgruppen zurück. Trotzdem waren wir selbst von dem immerhin eindeutig positiven Ergebnis sehr beeindruckt. Wir waren uns ja von Anfang an bewußt, daß die von uns gestellten Bedingungen für die Bewährungsprobe der Arobonprophylaxe die Augenscheinlichkeit der Schutzwirkung eher vermindern mußten. Da die geschützten und ungeschützten Kinder gleichzeitig im selben Zimmer lagen, wäre es denkbar, daß eine mehr oder weniger starke Bakterienstreuung von den Ungeschützten zu den Geschützten erfolgt ist. Schließlich konnten wir, wie schon erwähnt, die Säuglinge ohne Arobon nicht bewußt benachteiligen und haben drohende Dyspepsien durch Zufütterung von Karottensuppe behandelt und durch die Verabreichung von Antibiotica die Schwere der entstandenen Darmstörungen gemildert, indem wir bei gleicher Indikationsstellung viel mehr Antibiotica in der Kontrollgruppe verbrauchten.

Wir glauben deshalb die allgemeine Anwendung von 2% Arobon im 1. Lebenshalbjahr und versuchsweise 4% im 2. Lebenshalbjahr an Säuglingsabteilungen zur generellen Dyspepsieprophylaxe empfehlen zu können. Der finanzielle Mehraufwand wird durch die Einsparung von Antibiotica sicherlich wettgemacht.

Zusammenfassung

An zwei Säuglingsabteilungen wurde in einem alternierenden Versuch vom August 1958 bis März 1959 bei 139 Kindern gegenüber 124 Kontrollen der prophylaktische Effekt einer ständigen 2prozentigen Arobonzufütterung auf interkurrente Dyspepsien beurteilt. Es zeigte sich ein besonders hochsignifikanter Effekt bei der Altersgruppe von 3—6 Monaten. DC-Infektionen waren in beiden Gruppen gleich häufig, schienen aber in der Arobongruppe seltener zu dyspeptischen Erscheinungen zu führen, jedoch waren sie zu selten, um eine Signifikanzberechnung zu ermöglichen. Alle interkurrenten Dyspepsien, zumeist leichter Art, begannen in den ersten 4 Wochen des Krankenhausaufenthaltes (meist 1. und 2. Woche). Es wurde versucht, diese Erscheinung als Argument für

die pathogenetische Bedeutung auch der nicht ausgesprochen darmpathogenen Umgebungskeime bei in ihrer natürlichen Infektionsresistenz gestörten kranken Säuglingen zu deuten.

Literatur

Adam, A. (1): Jb. Kinderheilk. **101,** 295 (1923).
— (2): Säuglings-Enteritis. Stuttgart: Thieme 1956.
Antunes, H. M.: Méd. du monde **1959,** 89.
Arbelo, A., y M. Becana: Rev. esp. Pediat. **13,** 25 (1957).
Areias, C.: Coloquio sobre Distrofias, Porto, Oktober 1958, zit. n. H. M. Antunes.
Bosch, J., J. P. de la Camara y L. Navas: Acta pediat. esp. **1955,** 677.
Braun, O. H., u. E. Karageorgiu-Sabuni: Arch. Kinderheilk. **163,** 253 (1953).
Breton, A.: Arch. franç. Pédiat. **14,** 825 (1957).
Cruz, M.: Acta pediat. esp. **1955,** 469.
Fanconi, G.: Dtsch. med. Wschr. **56,** 1949 (1930).
Giraud, P.: Pédiatrie **14,** 777 (1959).
Hänsch, U., A. Kenanoglou u. H. Knothe: Ärztl. Wschr. **8,** 1027 (1953).
Heisler, A.: Klin. Wschr. **9,** 408 (1930).
Kikuth, W., u. L. Grün: Zbl. Bakt. **137,** 144 (1951).
Krepler, P. (1): Wien. klin. Wschr. **50,** 943 (1957).
— (2): Medizinische **4,** 146 (1957).
— (3) Wien. klin. Wschr. **70,** 341 (1958).
— u. W. Zischka: Öst. Z. Kinderheilk. **7,** 89 (1952).
— Pédiatrie (Pediat. Z. Kdhlk.) **4** (1952).
— Z. Kinderheilk. **72,** 625 (1953).
Lust, M.: Traité de diététique du nourrisson. Paris: Masson 1947.
Marie, J. et M. Basset: Sem. Hôp. (Paris) **32,** 3580 (1956).
Martin du Pan, R. (1): Schweiz. med. Wschr. **35,** 763 (1945).
— Ann. Pédiat. **165,** 205 (1945).
— (2): Bull. Galenica **8,** 11 (1945).
Matillon, B.: Méd. Afr. noire **3,** 17 (1956).
Mayer, J. B.: Mschr. Kinderheilk. **108,** 393 (1960).
Moro, E. (1): Münch. med. Wschr. **55,** 1637 (1908).
— (2): Klin. Wschr. **8,** 2414 (1929) und **9,** 409 (1930).
Neyrond, M.: Ann. Pédiat. **166,** 113 (1946).
Petuely, F.: Biochem. Untersuchungen zur Regulation der Dickdarmflora des Säuglings (Über den Bifidus-Faktor). Wien: Verlag Notring der wissenschaftl. Verbände Österreichs 1957.
Pintelon, J., et C. Hooft: Acta paediat. belg. **12,** 49 (1958).
Ramos, R.: Rev. esp. Farm. y Ter. **1941,** 1.
— y A. Marcos: zit. n. M. Cruz.
Schmidt, G. W.: Z. Kinderheilk. **82,** 353 (1959).
Stave, U.: Mschr. Kinderheilk. **105,** 287 (1957).
Tolentino, P.: Ann. Pediat. **175,** 201 (1950).
Vonderweidt, P., et M. L. Klein: Sem. Hôp. **31,** 3950 (1955).
Waldmann, W.: Wien. med. Wschr. **110,** 792 (1960).

Prim. Dr. Paul Krepler, Wien 8, Pfeilgasse 20,
St. Anna-Kinderspital

Zeitschrift für Kinderheilkunde 85, 543—568 (1961)

Aus der Universitäts-Kinderklinik Münster i. Westf. (Direktor: Prof. Dr. Dr. H. Mai),
Universitäts-Augenklinik Münster i. Westf. (Direktor: Prof. Dr. W. Riehm),
Universitäts-Augenklinik Kiel (Direktor: Prof. Dr. H. Pau)

Zum Krankheitsbild der tuberösen Sklerose

Psychopathologische und ophthalmologische Beobachtungen

Von

Ingeborg Jochmus und Hellmut Jochmus

Mit 14 Textabbildungen

(Eingegangen am 25. April 1961)

Die Gruppe erblicher Fehlbildungen, die v. d. Hoeve als *Phakomatosen*, Putschar im Sinne Albrechts als *Hamartosen* bezeichnet, umfaßt die *Neurofibromatose Recklinghausen*, die von *Hippel-Lindausche* und die *Sturge-Webersche Erkrankung*, sowie die *tuberöse Sklerose*. Enge Beziehungen zu diesen Syndromen hat auch das *Peutz-Jeghers-Syndrom*, worauf Brockhaus u. H. Jochmus besonders aufmerksam gemacht haben. Bemerkenswert ist, daß neben Abortivformen auch Symptomenkombinationen dieser Syndrome bei einem Patienten vorkommen können. Beispielsweise wurde das für die tuberöse Sklerose (t. S.) typische Adenoma sebaceum sowohl in Verbindung mit der Neurofibromatose (Hallervorden u. Krücke), als auch mit dem Peutz-Jeghers-Syndrom beobachtet (Oldfield). Fleischer u. Veith[1] fanden die für das Peutz-Jehgers-Syndrom typischen Darmpolypen bei t. S.. Zum anderen ist auch das Auftreten verschiedener Phakomatosen in einer Familie wiederholt beobachtet worden (Brugger; Carenini; Fleischer; Putschar; Loewenstein u. Steel; Remler u. Pieck; Ross u. Dickerson).

Seit Bourneville 1880 erstmals ein Krankheitsbild beschrieben hat, das er „sclérose tubereuse des circonvolutions cérébrales" nannte, ist

[1] Sektionsbericht J. Nr. 148/55 Pathologisches Institut Bethel bei Bielefeld (Leiter: Prof. Dr. G. Veith): Anna E., 35 J., gest. 16. 7. 55: Adenoma sebaceum des Gesichtes, multiple gestielte Knötchen, Fibrome, Naevi und Milchkaffee-Flecken in der Haut. Großes Fibrom in der Galea der rechten Schädelseite. Mächtige Hyperostose von Schädeldach und -basis. Allgemeine Osteoporose. Rindenherde, Wucherung atypischer Ganglien- und Gliazellen, Entmarkung in den Markstrahlen. Flaches, subendokardiales Lipom über dem Septum der linken Herzkammer. Mischtumoren beider Nieren. Kleiner Mischtumor in der Uteruswand. Cysten mit seröser Flüssigkeit in beiden Lungenoberlappen. Neurogener Tumor an der Zwerchfellunterfläche. Ausgeprägte Polyposis des gesamten Dickdarms. — Herrn Prof. Dr. G. Veith danken wir vielmals für die freundliche Überlassung dieses Berichtes.

eine Vielzahl neuer Symptome gefunden worden. Zum Bild der t. S. gehört das Adenoma sebaceum der Haut, des Gesichtes und — seltener — auch anderer Körperabschnitte. Es tritt meist in Form gelblich-rötlicher Knötchen mit dilatierten Gefäßen auf, selten in Form blasser Knoten, die etwa die Größe eines Stecknadelkopfes haben. Gelegentlich erscheint es als großer knotiger Tumor am behaarten Kopf. An der Haut sieht man darüber hinaus Pigmentnaevi, Chagrin-Lederhaut, Depigmentierungen, Lipome und Fibrome. An Fingern und Zehen findet man subunguale Fibrome. Fehlstellungen der Zähne und Hyperplasie der Gingiva werden häufig gesehen. Mischtumoren der Nieren und Rhabdomyome des Herzens bleiben klinisch oft stumm und werden erst vom Pathologen gefunden. Neben den Hautveränderungen werden Schwachsinn verschiedenen Grades und Epilepsie als Hauptsymptome genannt. Die Intelligenz kann aber auch völlig erhalten sein. Oft sind verkalkte Rinden- und Ventrikeltumoren gefunden worden. Spastische Halbseitenlähmungen werden seltener beobachtet. 60 Jahre nach der Entdeckung der ersten Symptome hat v. d. Hoeve erstmals *Netzhauttumoren* bei der t. S. beschrieben. Sie gelten bis heute als selten. Einen Überblick über die bisherigen Veröffentlichungen hat Schwab 1956 gegeben. Tanaka fand bei 431 Fällen der Weltliteratur in 7% Fundusveränderungen. Nach der großen Zusammenstellung von Vaas ist in 8,5% der Fälle mit Netzhauttumoren zu rechnen. Hartemann, Dureux u. Martin sahen bei 7 Fällen nur einmal einen parapapillären Tumor und meinen, die ophthalmologische Untersuchung könne bei der Suche nach Abortivformen kaum weiterführen. So mußte es auffallen, daß wir bei sechs Patienten mit t. S. fünfmal Veränderungen am Fundus feststellen konnten, deren Bild sehr vielgestaltig war. Die Beobachtung über längere Zeit ergab neue Gesichtspunkte für die Entwicklung der Tumoren und die Möglichkeit ihrer Behandlung.

Die Bedeutung des Krankheitsbildes der t. S. für den Kinderarzt geht aus der Tatsache hervor, daß es häufig schon im frühesten Säuglingsalter in Erscheinung tritt. Nach Vaas sind von 173 Patienten 59 bereits am Ende des 1. Lebensjahres manifest erkrankt, am Ende des 12. Lebensjahres 90%. Beim Vollbild der t. S. ist mit einer durchschnittlichen Lebenserwartung von 19,4 Jahren zu rechnen. Im Kindesalter muß bei der *Differentialdiagnose der Anfallsleiden* also häufiger als beim Erwachsenen mit dem Vorkommen der t. S. gerechnet werden. Da neben den leicht erkennbaren Hautveränderungen schon im Säuglingsalter *intracerebrale Verkalkungen* gefunden werden können (Hallervorden; Helderwert; Thalhammer u. Vogel), liegt der diagnostische Wert der Röntgenuntersuchung, in erster Linie bei noch fehlenden Hautveränderungen, auf der Hand. Unser Interesse galt aber besonders dem *psychopathologischen* Bild. Wenn es bei der Unterschiedlichkeit des Manifestationstermins und des Ausmaßes der cerebralen Erscheinungen auch

nicht erwartet werden konnte, daß sich ein einheitliches „typisches" organisches Psychosyndrom herausarbeiten lassen würde, so erschien es uns doch der Mühe wert, die bei dieser Erkrankung vorkommenden Wesensauffälligkeiten genauer zu erfassen. Wir hatten Gelegenheit, 4 Kinder verschiedener Altersstufen zu untersuchen.

Fall 1. *Vorgeschichte.* Bei der 3,8jährigen Bernhild G. (geb. 19. 12. 1954) ist der Mutter schon bald nach der Geburt ein rechtsseitiger Mikrophthalmus und beiderseitiger Nystagmus aufgefallen. Im Alter von 1¼ Jahren stellte ein Augenarzt Veränderungen am Augenhintergrund fest. Bei der Aufnahme berichteten die Eltern, das „Augenzittern" habe in letzter Zeit etwas nachgelassen. Zu Hause kann B. trotz des schlechten Sehvermögens sich gut zurechtfinden. Sie hat sich angewöhnt, alles abzutasten und richtet sich viel nach dem Gehör. In Zeitschriften erkennt sie größere Figuren, beschreibt auch deren Kleidung und unterscheidet grelle Farben.

Von Geburt an ist B. ein sehr unruhiges Kind gewesen. In den ersten 3 Lebensmonaten hat sie viel geschrien. Jetzt zeigt sie eine hochgradige Unruhe und Unstetigkeit, ist dauernd in Bewegung und hat beim Spielen keine Ausdauer. Sie wird von der Mutter, der sie überallhin nachläuft und vieles nachzuahmen versucht, als sehr eigenwillig und schwer zu lenken geschildert. Sie ist recht „launenhaft", „sich selbst im Wege". Nach einem Krampfanfall ist sie besonders unruhig. Von der Großmutter wird sie sehr verwöhnt, sie nimmt das Kind immer in Schutz, was B. schon auszunutzen weiß. Sie ist angeblich in der geistigen Entwicklung immer „recht weit" gewesen und hat allmählich gelernt, die Erwachsenen gegeneinander auszuspielen. Sie spricht viel und gut verständlich, aber sehr schnell und hastig. Ihr Gedächtnis soll sehr gut sein. Im Alter von 2 Jahren war B. sauber, in den letzten 3 Monaten hat sie aber gelegentlich am Tage eingekotet. Seit einiger Zeit beobachten die Eltern ferner ein erhebliches Kopfwackeln. Manchmal kniet B. auch im Bett und stößt dann mit dem Kopf in rhythmischen Bewegungen nach unten.

Im Alter von 2½ Jahren trat im August 1957 der erste Krampfanfall auf. Von November 1957 bis zur Aufnahme in die Klinik im September 1958 waren es weitere sechs Anfälle. Es handelte sich um rechtsseitig betonte, mehrere Stunden dauernde Krampfanfälle mit Bewußtlosigkeit, die gelegentlich von Erbrechen eingeleitet wurden. Zungenbiß, Farbwechsel des Gesichtes, Schweißausbrüche und Einschmutzen kamen vor. Die terminale Schlafphase dauerte bis zu 4 Std. Beim Erwachen war B. längere Zeit auffallend lichtempfindlich.

In der *Familienanamnese* ergaben sich keine Hinweise auf neurologische Krankheiten oder Hautveränderungen. Die Mutter ist rh-negativ und hat bereits mehrere Fehl- und Totgeburten gehabt. Während sie einen ruhigen und bedächtigen Eindruck macht und recht einsichtig ist, neigt der resolute und streitbare Vater wie seine Geschwister zu Affekthandlungen.

Befund. Körperlich altersgemäß entwickeltes, 3,8 Jahre altes Mädchen. — Im Nacken, auf der rechten Seite, die Mittellinie überragender bräunlicher Pigmentnaevus, der oben breiter ist und nach unten spitz zuläuft. Am rechten Unterschenkel 3 cm langer und 1 cm breiter bräunlicher Naevus, der früher dunkler gewesen sein soll. Stärkere Behaarung im Bereich der Lendenwirbelsäule. Angedeutete Syndaktylie der 2. und 3. Zehe beiderseits, links mehr als rechts.

Unregelmäßige Zahnstellung, die beiden mittleren Schneidezähne stehen weit auseinander, oben rechts liegen die nächsten 2 Zähne dann etwas übereinander. — Lunge und Herz o. B. Das EKG zeigt keinen sicheren Anhalt für Funktionsänderung. — *Neurologischer Befund.* Strabismus conv., Nystagmus (s. u.). Chvostek II und III beiderseits +. PSR rechts nur schwach auslösbar, links lebhaft. Spontan-

babinski beiderseits. Übriges Reflexverhalten o. B. — Blutbild und Harnbefund o. B. — L. v. — Pyelogramm: Keine pathologischen Veränderungen im Bereich der Nieren und der ableitenden Harnwege erkennbar. — Röntgenaufnahmen der Lunge und der rechten Extremitäten o. B. — *Röntgenaufnahme des Schädels* (Abb. 1): Auf der seitlichen Aufnahme zeigen sich im Bereich des Plexus chorioideus strich- und

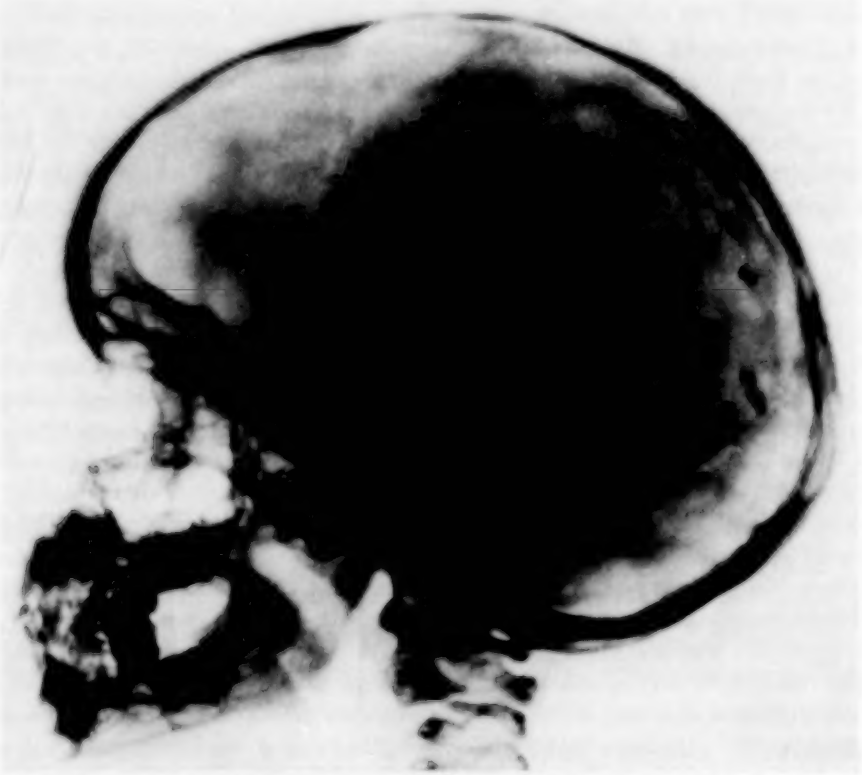


Abb. 1. Brunhilde G. (3,8 Jahre). Seitliche Röntgenaufnahme des Schädels mit intracerebralen Verkalkungen

sichelförmige Verkalkungsfiguren, die die Wand der hinteren Anteile der Seitenventrikel, z. T. auch der Unterhörner auszukleiden scheinen. In der Gegend des Hinterhauptes stellen sich außerdem mehrere grobfleckige Verkalkungsfiguren dar, die der a. p. Aufnahme entsprechend auf beiden Seiten zum größten Teil in die Gegend der Hinterhörner einzuordnen sind. Zum Teil liegen sie aber auch im Bereich der Hirnrinde bis dicht unterhalb der Schädelcalotte. Der Liquor war bezüglich Zellzahl und Eiweißgehalt normal.

EEG[1]. Das Schlaf-EEG zeigte bei linksseitiger Betonung vermehrt auftretende steile Wellen, die als Krampfäquivalente anzusehen sind. Bei der Lichtstimulation waren Photosensibilität und Krampfpotentialaktivierung nachweisbar.

Augenbefund. Rechtes Auge: Mikrophthalmus, Strabismus convergens, unregelmäßiger Horizontalnystagmus. Hornhaut, Vorderkammer, Iris und Pupille sind unauffällig. Linse und Glaskörper sind klar. Fundus: Die Papille erscheint etwas blaß, von ihr ausgehend zieht nach temporal oben eine streifenförmige Ablatio retinae. In der Peripherie sieht man temporal oben Gewebsproliferationen mit Gefäßen. — Linkes Auge: Unregelmäßiger Horizontalnystagmus. Die vorderen

[1] Über die näheren elektrencephalographischen Befunde wird Herr Priv.-Doz. Dr. G. Schaper gesondert berichten.

Abschnitte und brechenden Medien sind ohne Besonderheiten. Fundus (Abb. 2): Unmittelbar temporal von der Papille befindet sich ein großer, weißlich-grauer, z.T. gelblich verfärbter, teils glatter, teils knotiger Tumor mit Pigmentverdichtungen am Rand. — Visus: rechts Lichtschein und grobe Bewegungen, links Wahrnehmung von Gegenständen und Bildern unmittelbar vor dem Auge.

Psychischer Befund. B. verhielt sich in der fremden Umgebung von Anfang an sehr mißtrauisch und ablehnend. Sie war eigenwillig, sehr unruhig, aggressiv und leicht reizbar. In den häufig zu beobachtenden erethischen Zuständen, die oft nur durch Belanglosigkeiten ausgelöst wurden, zerstörte sie Spielzeug und warf mit Gegenständen um sich. Erwachsenen gegenüber war sie distanzlos und enthemmt, sprach oft in befehlendem Ton: „Du, das darfst Du nicht machen, ich hau' Dir gleich ‚nen paar' runter!" Durch ihr schlechtes Sehvermögen hatte sie erhebliche Schwierigkeiten in der Anknüpfung von Beziehungen, sei es zu Personen oder zu Objekten. Wollten Kinder mit ihr spielen, so wehrte sie ängstlich und mißtrauisch ab.

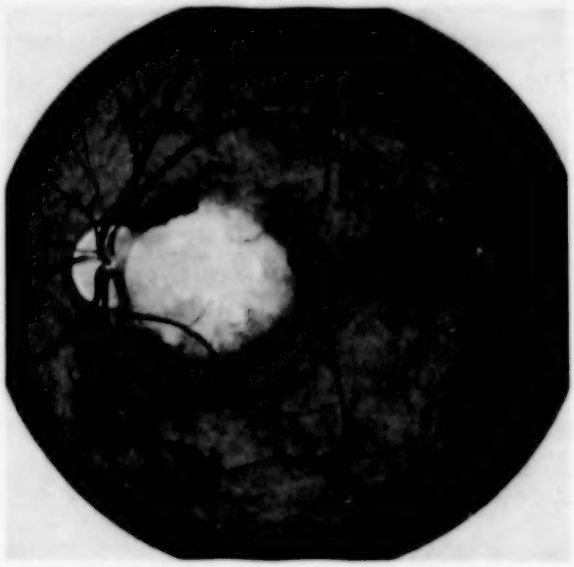


Abb. 2. Brunhilde G. (2,8 Jahre). Linkes Auge, maulbeerartiger Tumor neben der Papille

In erstaunlicher Weise versuchte sie ihr schlechtes Sehvermögen durch Benutzung des — kompensatorisch stärker ausgebildeten (?) — Tast- und Geruchssinnes auszugleichen. Sie schnupperte förmlich an der Kleidung und den Haaren der Personen in ihrer Umgebung. Auf die Dauer fand sie sich auf der Station recht gut zurecht und war bemüht, sich selbst zu helfen. B. war sehr stimmungslabil, häufig mißlaunig, weinerlich und unzufrieden. Nur vorübergehend war sie fröhlich und anpassungsfähig. Nachhaltige Gemütsbewegungen oder ein Bedürfnis nach Zärtlichkeit waren nicht zu beobachten. In der sprachlichen Entwicklung war sie für ihr Alter recht weit und verfügte über einen erstaunlich großen Wortschatz. Sie übernahm aber auch gern Ausdrucksweisen der Erwachsenen und wirkte dadurch altklug. Ihre Gedankengänge waren sprunghaft und spiegelten ihr unausgeglichenes und fahriges Verhalten wider. Beim Spielen hatte sie wenig Ausdauer. Nur für kurze Zeit gelang es, B. in ein Rollenspiel hineinzuziehen. Das schlechte Sehvermögen erlaubte ihr, mit Bauklötzen mittlerer Größe etwas nachzubauen oder farbige Papierblättchen zu ordnen. Sie führte die Aufgaben aber nie bis zum Ende durch. Größere Personen und Gegenstände wurden auf Bildern erkannt, aber keine Feinheiten. Eine vollständige Untersuchung mit dem Entwicklungstestverfahren nach Bühler-Hetzer war nicht möglich.

Mit Freude gebrauchte B. drastische Ausdrücke, und ihre Phantasie beschäftigte sich viel mit den Ausscheidungsorganen und ihren Funktionen, besonders denen des Darmes. Nach Ansicht der Mutter gewöhnte sich B. in letzter Zeit an, den Stuhl zurückzuhalten. Sie war oft tagelang verstopft. Bei dem dann entleerten harten Stuhl waren manchmal hellrote Blutbeimengungen. Gelegentlich kotete sie aber während der stationären Beobachtung auch am Tage ein. Eine rectale Untersuchung ergab keinen Anhalt für das Vorliegen von Rhagaden oder Hämorrhiden. Eine

Rö.-Untersuchung des Darmes (Polyposis? Peutz-Jeghers-Syndrom?) konnte aus äußeren Gründen nicht mehr durchgeführt werden.

Zusammenfassung

Die Erkrankung an t.S. ist schon im frühen Säuglingsalter manifest geworden. Eine familiäre Belastung ist nicht erkennbar. Im Vordergrund des klinischen Bildes stehen Augen- und Gehirnveränderungen. Der papillennahe Tumor des linken Auges erinnert an den maulbeerartigen Tumor, der in der Literatur bei diesen Kranken mehrfach beschrieben wurde. Ein Behandlungsversuch war wegen der Uneinsichtigkeit der Eltern nicht möglich. Ob der der Ablatio falciformis ähnliche Befund des rechten Augenhindergrundes mit der t.S. in Zusammenhang gebracht werden kann, erscheint zweifelhaft. Intracerebrale Verkalkungen — subependymären Tumoren und Rindenherden entsprechend — und rechtsseitig betonte generalisierte Anfälle sind neben einem organischen Psychosyndrom Ausdruck der cerebralen Manifestation. Da schon vor dem Auftreten der ersten Anfälle Wesensauffälligkeiten beobachtet worden waren, sind sie nicht nur in Zusammenhang mit den durch das Anfallsgeschehen bedingten cerebralen Funktionsstörungen zu betrachten. Es liegen in erster Linie neben einer dranghaften Unruhe Störungen der Affektivität vor. Die intellektuellen Funktionen sind, so weit zu beurteilen, nicht wesentlich betroffen. Interessant ist die instinktive Kompensation des schlechten Sehvermögens durch Geruchs-, Tast- und Gehörsinn. Das psychische Bild ist zusätzlich geprägt durch die Trotzphase wie auch durch reaktive (Sehschwäche, Verwöhnung) und konstitutionelle Momente. Spontan gab uns die Mutter an, daß B. im Wesen sehr der Familie des Vaters gleiche. Ferner fallen regressive Züge auf (Einkoten), die sich in der labilen Phase des ersten Trotzalters erfahrungsgemäß besonders leicht entwickeln. Bei dem durch die Hirnschädigung wesensveränderten, enthemmten und zu Explosivreaktionen neigenden Kind zeigt diese Psychoreaktion in den Begleitumständen ein auffälligeres Bild als gewöhnlich. Wenn auch die für die t.S. typischen Hautveränderungen fehlen und die klinische Untersuchung keinen Anhalt für das Vorliegen von Herz- oder Nierentumoren ergab, so ist doch auf Grund des typischen Tumors am linken Fundus und der intracerebralen Verkalkungsherde in Zusammenhang mit der symptomatischen Epilepsie an der Diagnose nicht zu zweifeln. Anomalien der Zahnstellung, die häufig gefunden werden, liegen vor. Bei dem noch recht jungen Kind besteht außerdem die Möglichkeit, daß sich noch weitere Haut- oder Organveränderungen im Sinne der t.S. entwickeln. Die beschriebenen bräunlichen Pigmentnaevi werden bei der t.S. wie auch bei der Neurofibromatose und beim Peutz-Jeghers-Syndrom gefunden.

Fall 2. *Vorgeschichte.* Maria B. (geb. 20. 11. 1946) kam mit 12 Jahren erstmals zu uns. Bereits im Alter von 10 Wochen hatten die Eltern bei ihr einen kleinen roten

Fleck auf der rechten Wange bemerkt. Dieser wurde damals als „Blutschwamm" angesehen und vereist. „Als wenn etwas sitzen geblieben wäre", meinte der Vater, es sei wieder nachgewachsen. Im Laufe der Jahre entstanden zahlreiche „rote Flecke" im Gesicht, im Alter von etwa 5 Jahren sei es dann „ganz schlimm" gewesen. Mit 10 Jahren traten an den Finger- und Zehennägeln kleine Geschwülste auf. Sie fielen von Zeit zu Zeit ab, wuchsen aber nach. Im letzten Jahr bemerkte der Vater, daß das Zahnfleisch dicker wurde und stärker gerötet war. — Im Alter von 2—3 Monaten traten die ersten generalisierten tonisch-klonischen Anfälle auf, die anfänglich mehrere Stunden, später nur einige Minuten dauerten und mit Bewußtseinsverlust einhergingen. Im Kleinkindalter änderte sich die Anfallsform: Zuerst bemerkten die Eltern ein Zittern des rechten Beines, M. fiel dann bewußtlos um und war am ganzen Körper steif. Es wurden keine Zuckungen beobachtet, sie näßte auch nicht ein. Diese Anfälle traten in unregelmäßigen Abständen, im Durchschnitt ein- bis zweimal wöchentlich auf. Freudige Erregung oder Ärger wirkten anfallsauslösend. Als M. älter wurde, kam es vor, daß sie über ein Kribbeln im rechten Bein klagte, ohne daß es zu sichtbaren Anfallserscheinungen oder Bewußtseinsveränderungen gekommen wäre. „Ob ich's wohl kriege?", fragte M. in der Erwartung eines Anfalls. Im Alter von 9—10 Jahren fielen zeitweilig sich schnell wiederholende Drehbewegungen der rechten Hand auf. Außerdem wurde häufig der 5. Finger der linken Hand in stereotyper Weise ans Auge geführt. Das hörte dann von selbst wieder auf.

Als M. im Herbst 1958 zum erstenmal bei uns untersucht wurde, traten gelegentlich noch sensible Reizerscheinungen im rechten Bein auf. Anfälle waren seit einigen Monaten nicht mehr beobachtet worden. Eine antikonvulsive Behandlung war nie durchgeführt worden. Bei einer Nachuntersuchung im Februar 1959, als M. bereits mit Glyboral behandelt wurde, berichtete man uns, daß sie zweimal das Gefühl gehabt habe, sie würde „umfallen", es trat aber kein Anfall auf. Im Juli 1959 teilte uns der Vater mit, M. habe inzwischen 3 Anfälle gehabt, die aber anders als bisher verlaufen waren: M. blieb plötzlich stehen, hob den linken Arm, ballte die Hand zur Faust, der linke Arm „bebte", „es war so'n Krampf". Sie war für einen kurzen Augenblick nicht ansprechbar. Glyboral hatte sie weiter genommen.

M. ist Ostern 1959 in der 5. Volksschulklasse sitzengeblieben. Sie war mit 6 Jahren eingeschult worden, war damals aber noch sehr ängstlich und gehemmt und mußte das erste Schuljahr wiederholen. Sie erfaßte alles nicht so schnell wie andere Kinder. Lesen fiel ihr schwer. Sie war aber sehr fleißig. Vom Vater wird sie im übrigen als ein fröhliches, gut verträgliches Kind geschildert, das bisher keine Erziehungsschwierigkeiten gemacht hat. Sie ist gutmütig, aber sehr empfindsam, hilfsbereit und im Haushalt anstellig. Die Kleinkindentwicklung soll unauffällig gewesen sein. M. ist nie ernsthaft krank gewesen. Vor einem Jahr war eine Brille wegen Astigmatismus verordnet worden, die sie bisher aber nur wenig getragen hat.

Aus der *Familienanamnese* ist erwähnenswert, daß ein Bruder der Mutter an „Nierenschwund" gestorben ist. Im Alter von 45 Jahren soll er einen Gelenkrheumatismus gehabt haben. Die Nierenerkrankung wurde erst 2 Jahre später festgestellt. Er starb schon nach zweiwöchiger Krankheit. Wegen „Nierenvereiterung" sei er noch operiert worden. Eins seiner Kinder hat einen „Blutschwamm" am Fuß.

Körperlicher Befund. M. ist ein körperlich altersgemäß entwickeltes Mädchen (Größe: 136 cm, Gewicht: 34 kg). Die Menarche ist noch nicht eingetreten. — Im Gesicht fällt ein ausgedehntes Adenoma sebaceum auf (Abb. 3), das sich über beide Wangen, die Nase und die Stirn ausbreitet. Einzelne größere, erhabene, etwa linsengroße Knötchen finden sich auf der rechten Wange und der Stirn. Im Nacken sieht man eine diffuse Folliculitis, Chagrin-Lederhaut an der Schulter und in der Gegend

Abb. 3. Maria B. (12 Jahre). Adenoma sebaceum des Gesichtes

Abb. 4. Maria B. (12 Jahre). Nagelfalzfibrome der Zehen

der Lendenwirbelsäule. Es besteht eine Hyperplasie der Gingiva des Oberkiefers. Im linken Unterkiefer stehen die Zähne schief. Am linken 5. Finger, an der linken Großzehe und an der rechten 1. und 2. Zehe bestehen Nagelfalzfibrome (Abb. 4). „Das ziehe ich immer 'raus", „so lange habe ich das noch nicht", sagte M. An beiden Unterarmen fällt stärkere Behaarung auf. Unterhalb des linken Knies liegt ein brauner Pigmentfleck neben einem depigmentierten Bezirk. Ein hellerer bräunlicher Pigmentfleck findet sich an der vorderen Halsseite. — Lunge o. B., Herz: respiratorische Arrhythmie. Töne rein. RR 105/65 mm Hg. EKG bis auf respiratorisch bedingte Sinusarrhythmie o. B.

Neurologischer Befund. PSR beiderseits +, aber leicht erschöpft. ASR links schwach auslösbar, fehlt rechts. Keine Pyramidenbahnsymptome. Sensibilität intakt. Beim Baranyi links geringes Abweichen nach links. Bei Zielbewegungen mittelschlägiger Fingertremor beiderseits. Feinmotorik etwas grob, hastige und leicht unsichere Bewegungen. Übriger Befund regelrecht.

Röntgenaufnahme des Schädels. Am Übergang vom Os temporale zum parietale sieht man diffus fleckige, nicht ganz kalkdichte Zeichnungen, die man im Bereich der Coronarnaht ebenfalls vermuten kann. Auf der a. p.-Aufnahme stellt sich links parietal diese Verschattung wieder dar. — Röntgenaufnahme der Unterschenkel in zwei Ebenen: im Bereich der Fibuladiaphyse auf der tibialen Seite und ebenso auf der fibularen Seite der Tibiametaphyse sieht man angedeutete Periostverdickungen.

EEG. Mäßige Allgemein- und Mehratmungsveränderungen. Photokonvulsivität. Atypische Spitze-Wellenmuster über occipito-parietal beiderseits. Bei einer späteren Ableitung fanden sich Krampfpotentiale über temporal rechts. Im Juli 1959, nach weiteren 9 Monaten, fanden sich rechtsseitig betonte Mehratmungsveränderungen. Es bestand keine Photosensibilität mehr. Krampfpotentiale waren nicht mehr nachweisbar (Behandlung mit Glyboral forte).

Augenbefund. Rechtes Auge: Vordere Abschnitte und brechende Medien sind ohne krankhaften Befund. Fundus (Abb. 5): Man sieht einen von der Papille nach nasal reichenden, unregelmäßig begrenzten Tumor von grauer Farbe, der die Gefäße z. T. verdeckt. Nasal unterhalb der Papille liegt ein weiterer runder Tumor von gleicher Farbe und 1 PD-Größe, temporal oberhalb der Macula ein 3. Tumor der gleichen Art von 1/2 PD-Größe. — Linkes Auge: Der Befund ist in allen Einzelheiten normal. — Visus: rechts + 0,5 sph comb. + 3,0 cyl/90° = 6/10, links + 0,5 sph comb. + 2,5 cyl/80° = 6/5. — Javal: Rechts 4,5 dptr. — A 90°, links 3,0 dptr. — A 80°.

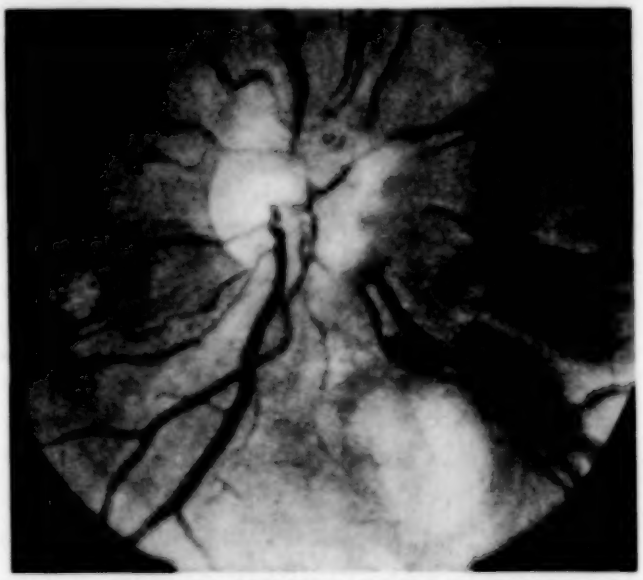


Abb. 5. Maria B. (12 Jahre) Rechtes Auge: unregelmäßig begrenzte, leicht prominente Tumoren neben und nasal unterhalb der Papille

Psychischer Befund. Das von Anfang an zutrauliche, gutmütige Mädchen wirkte für sein Alter noch auffallend unbekümmert und infantil. Das intellektuelle Begabungsniveau war unterdurchschnittlich. Bei schlechter Merkfähigkeit und leichter Ermüdbarkeit fielen unklare und verschwommene Vorstellungen und Gedankengänge auf. Es waren Wortverwechselungenund Wortneubildungen zu beobachten. Abstraktes und kombinatorisches Denken waren nur in geringem Maße möglich. Im *Hamburg-Wechsler*-Intelligenztest für Kinder (HAWIK) wurde ein Intelligenzquotient von 82 ermittelt. Das Entwicklungsalter betrug nach BÜHLER-HETZER 9,5 Jahre (Lebensalter 11,11 Jahre). In der Leistungssituation trat eine gewisse Psycholabilität auf, sowie M. sich überfordert fühlte. In der Exploration fiel auf, daß M. unter den kosmetisch recht auffallenden Gesichtsveränderungen erheblich leidet. Unter Tränen äußerte sie wiederholt den Wunsch, die „Hautgeschichte" loszuwerden. Dabei war aber auch schon eine gewisse Skepsis zu bemerken, da ihr aufgefallen war, daß die Fibrome an Fingern und Zehen immer wieder nachwuchsen. Die Stimmungsschwankungen waren aber nicht sehr nachhaltig, und es gelang immer verhältnismäßig schnell, M. wieder abzulenken. Bei der Beschäftigung mit dem Scheno-Test-Material zeigte sie Ausdauer und großen Spieleifer. Sie hantierte im wesentlichen in der Art eines Rollenspiels, hatte aber wenig Einfälle. Die Zeichnungen waren dürftig und ausdruckslos. In weiteren psychodiagnostischen Testverfahren fielen neben gefühlsbetonten Schilderungen Ideenarmut und Perseverationstendenzen auf. Ferner zeigten sich im Rahmen der noch vorhandenen Unselbständigkeit starke Bindungen an die Eltern, vor allem an die Mutter. Die Neigung zu reaktiv depressiven Verstimmungen dokumentierte sich ebenfalls. Probleme der Vorpubertät

klangen überhaupt noch nicht an. Die Interessensrichtungen waren noch sehr kindlich (Puppen, Märchen).

Zusammenfassung

Es ist bemerkenswert, daß bei dem 12jährigen Mädchen sich die ersten Hauterscheinungen und Krampfanfälle schon im Säuglingsalter manifestierten. Es bestand jetzt u. a. ein typisches Adenoma sebaceum. Je älter das Kind wurde, um so leichter verliefen die Anfälle, bei denen fokale Reizerscheinungen (Paraesthesien, Bewegungsautomatismen) und eine Änderung im Anfallsablauf spontan und unter Medikamentenwirkung auffielen. Intracerebrale Verkalkungen, Reflexdifferenzen und EEG-Veränderungen waren nachweisbar neben zahlreichen Hautveränderungen. Im rechten Auge wurden 3 leicht prominente, unregelmäßig begrenzte Tumoren der Netzhaut festgestellt. Die dadurch bedingte Herabsetzung der Sehkraft auf $^6/_{10}$ war bis zur Untersuchung unbemerkt geblieben. Das psychopathologische Bild zeigte das bei der Epilepsie bekannte organische Psychosyndrom. Die sehr auffallenden Gesichtsveränderungen gaben Anlaß zu flüchtigen Verstimmungen, während das Versagen in der Schule wie auch das Anfallsleiden keine psychischen Reaktionen bei dem in der seelischen Ausreifung gehemmten Mädchen hervorgerufen haben. Eine sichere hereditäre Belastung im Sinne der Phakomatosen konnte nicht festgestellt werden, wenn auch die Nierenerkrankung eines Bruders der Mutter und ein großes Hämangiom bei einem seiner Kinder (Vetter der Patientin) gewisse Hinweise geben.

Fall 3. *Vorgeschichte.* Brigitte L. (geb. 3. 12. 1942) ist das einzige Kind ihrer Eltern. Weder in der väterlichen, noch in der mütterlichen Familie sind Anfallserkrankungen, Schwachsinn, Nierenerkrankungen oder Hauterscheinungen aufgetreten. Die Mutter der Patientin leidet seit Jahren an einem Kropf und ist leicht erregbar. Im Gegensatz zu den zwei bisher beschriebenen Patienten ist die Entwicklung der B. bis zum Schulalter völlig unauffällig gewesen. Im Alter von $6^1/_4$ Jahren wurde sie eingeschult. 1 Jahr später wurde eine Schieloperation durchgeführt. In den ersten beiden Schuljahren lernte B. sehr gut. Dann war sie nur noch eine durchschnittliche Schülerin. Im Alter von 8—9 Jahren hat sie gelegentlich nachts eingenäßt. 1954 wurde B. im Alter von $11^3/_4$ Jahren zum ersten Male in unsere Klinik aufgenommen. Seit etwa 2 Jahren waren Anfälle beobachtet worden. Sie dauerten anfänglich nur wenige Sekunden. B. war nicht ansprechbar und machte eigenartige Kaubewegungen. Klonismen traten nicht auf. Als Aura-Erscheinung bemerkte sie gelegentlich ein Summen in den Ohren oder ein Kribbeln in den Fingern. Während des Klinikaufenthaltes wurde ein Anfall beobachtet, der für eine psychomotorische Epilepsie typisch erschien. Er dauerte etwa 15—20 min und endete in einer terminalen Schlafphase. Am nächsten Tag bestand eine retrograde Amnesie. Trotz ständiger antikonvulsiver Behandlung traten weiterhin Anfälle auf. Die Anfallsform änderte sich aber. Neben generalisierten Anfällen mit tonisch-klonischem Stadium traten in letzter Zeit auch „kleine Anfälle" auf, bei denen sie eine Aura erlebte: „Mir ist so bunt vor den Augen". In einem solchen Anfall, der einige Stunden dauerte, war sie nicht ansprechbar, machte Schmatz- und Kaubewegungen und nestelte an den Kleidern herum.

Wann die Veränderungen im Gesicht sich entwickelt haben, können die Eltern nicht angeben. Sie werden von ihnen als „Sommersprossen" bezeichnet und nicht tragisch genommen. Bei der Klinikaufnahme im Alter von $11\frac{3}{4}$ Jahren waren sie sicher vorhanden. 2—3 Jahre später trat dann eine Exostose an der rechten Ferse auf, die zeitweilig Beschwerden machte. Zu derselben Zeit entwickelten sich auch kleine Geschwülste am Nagelfalz der Finger und Zehen. Die psychische Entwicklung war bis zum Alter von etwa 8 Jahren unauffällig. B. ließ dann in den Leistungen in der Schule nach, war aber eine Zeitlang doch noch eine durchschnittliche Schülerin. Im Alter von 11—12 Jahren fiel den Eltern immer mehr eine Wesensveränderung auf. B. war oft eigenwillig und wurde in ihren Reaktionsweisen langsamer. Es stellte sich auf Grund des Anfallsleidens allmählich ein Krankheitsgefühl ein, unter dem B. zunehmend litt. Mit Hilfe einer Intelligenzuntersuchung nach Binet-Bobertag wurde im Alter von $11\frac{3}{4}$ Jahren bereits eine Debilität festgestellt. In den folgenden Jahren wurden die Wesensauffälligkeiten immer deutlicher, und B. ließ in den Schulleistungen immer mehr nach. Sie entwickelte ausgesprochen pedantische Züge, wurde mißtrauisch und zog sich von ihren Mitschülerinnen mehr und mehr zurück. 1957 wurde sie aus der 8. Volksschulklasse entlassen, nachdem es in der letzten Schulzeit zu immer häufigeren Zusammenstößen mit der Umgebung gekommen war. B. lebt seitdem zu Hause bei den Eltern, sie beschäftigt sich nur etwas im Haushalt und ist nicht genügend ausgefüllt. Sie liest nicht gern, es fehlt ihr an Ausdauer. Auch bei Handarbeiten verliert sie schnell die Geduld. Kontakt mit Gleichaltrigen hat sie nicht mehr. Das Verhältnis zu der leicht erregbaren, etwas unbeherrschten Mutter ist nie sehr gut gewesen. Jetzt häufen sich die Auseinandersetzungen immer mehr. Der Vater kann gelegentlich ausgleichend wirken. B. ist aber oft unzufrieden und hadert mit dem Schicksal: „Warum hab' ich das gerade?", „Wenn ich doch arbeiten könnte!" Antriebsarmut und Klebrigkeit sowie Eigenwilligkeit und Starrsinn nehmen nach den Schilderungen der Eltern immer mehr zu. Sie bemerken auch, daß B. oft niedergeschlagen ist und sind deshalb besorgt.

Befund. Das 16jährige Mädchen ist groß und gut entwickelt (Größe 176 cm, Gewicht 70 kg). Menarche mit 14 Jahren. Das Gesicht erscheint etwas gedunsen. Überall verteilt zeigt es zahlreiche punktförmige, bis zu stecknadelkopfgroße, teils erhabene, teils flache rötlich-bräunliche Flecke, z. T. mit gelber Kuppe. Es handelt sich um ein diffus über das ganze Gesicht ausgedehntes Adenoma sebaceum. Die Gesichtszüge erscheinen grob. Ferner fallen die wulstigen Lippen, eine Hyperplasie der Gingiva und ein breites Zäpfchen auf. Stärkere Behaarung besteht an den Streckseiten der Arme und Beine. An der linken 3. Zehe, am linken Daumen und Mittelfinger wachsen subunguale Fibrome. Ein linsengroßer, flacher, rötlicher Fleck wurde in der Mitte des rechten Unterschenkels festgestellt. Eine tastbare Exostose besteht an der rechten Ferse. Darüber ist die Haut deutlich verdickt. — Über dem Herzen ist ein leises systolisches Geräusch zu hören, das auch bei der Schallschreibung nachweisbar ist. Außerdem läßt sich im EKG ein Rechtsschenkelblock feststellen, vielleicht ein Hinweis auf ein Rhabdomyom (Rohwedder). — Der *neurologische Befund* ist bis auf einen Strabismus convergens regelrecht. — Urinbefund unauffällig. Eine intravenöse Pyelographie konnte aus äußeren Gründen nicht durchgeführt werden.

Die *Röntgenaufnahme des Schädels* zeigt eine grobporige Trabekelzeichnung mit wechselnder Kalkdichte der Schädelkalotte. Im Bereich der zu vermutenden Plexus chorioidei der Seitenventrikel sind mehrere stecknadelkopf- bis linsengroße, z. T. unregelmäßige Verdichtungsfiguren erkennbar. Oberhalb des medialen Anteiles der rechten Stirnhöhle sieht man auf der a. p.-Aufnahme ebenfalls zwei stecknadelkopfgroße Verdichtungsflecke. Weitere Kalkschatten sind bei dieser Projektion nicht mit Sicherheit erkennbar.

EEG. (15. 6. 1959.) Schwere Allgemeinveränderungen, mäßige Mehratmungsveränderungen, Krampfpotentiale vorwiegend über temporal rechts. Keine Photosensibilität.

Augenbefund. Strabismus conv. alt. mit einem Winkel von 20°. Der weitere Befund beider Augen ist normal. — Visus beiderseits 6/6 und Nieden 1/30 cm. — Javal rechts 2,5 dptr. A 85° links 1,0 dptr. A 100°.

Psychischer Befund. B. fiel durch ein plump-vertrauliches, etwas distanzloses, enthemmtes und läppisch-albernes Verhalten auf. Bei der Prüfung der Intelligenzfunktionen nach Hamburg-Wechsler (IQ 66) war sie schwerfällig und langsam in allen Reaktionen, schwer besinnlich und sehr unbeholfen im sprachlichen Ausdruck. Ihren eigenen Leistungen gegenüber war sie völlig unkritisch. Das allgemeine Wissen und die Kenntnisse von Begriffen waren wie die Rechenleistungen weit unter dem Altersdurchschnitt, etwa einem 10—11jährigen Kinde entsprechend. Bei Aufgaben, die Kombinationsfähigkeit erforderten, versagte sie weitgehend.

In den projektiven Testverfahren fielen neben der Einfallsarmut und starken Perseverationsneigung Widersprüche in der Erlebnis- und Vorstellungswelt auf: Neben Themen der Märchenwelt erschienen Probleme der Pubertät (das Verhältnis der Geschlechter zueinander im TAT z. B.). Neben sehr drastischen Schilderungen, an denen sie offensichtlich Freude hatte, gebrauchte sie altkluge und wohlgesetzte Redensarten. Im übrigen klangen außer den in der Realität sich in letzter Zeit steigernden Konflikten zwischen Mutter und Tochter religiöse Probleme an. Mit dem Sceno-Test-Material beschäftigte sich die Patientin in spielerischer Weise. Es kam nicht zum Aufbau einer einheitlichen Szene.

Unter dem Einfluß der Pubertät erfährt die im Rahmen des organischen Psychosyndroms entstandene Gefühls- und Stimmungslabilität eine zusätzliche Akzentuierung. Die sich entwickelnde Fähigkeit des Reflektierens hat im Zusammenhang mit dem Anfallsleiden zu einem immer intensiveren Krankheitsgefühl geführt. B. leidet unter der Isolierung, in die sie im Laufe der Jahre immer mehr geraten ist, und hadert mit ihrem Schicksal. Sie vergleicht sich mit ihren Klassenkameradinnen und wird immer unzufriedener. Phasen negativistischer und dysphorischer Verstimmung wechseln aber noch mit solchen euphorischer Selbstzufriedenheit ab, in denen B. sich dann mit Zukunftsplänen beschäftigt: „Man kann schon mit 18 Jahren Kinder kriegen, aber ich heirate jetzt noch nicht!"

Zusammenfassung

Bei dem 16jährigen Mädchen wurde die Erkrankung an t. S. erst im Alter von 10—11 Jahren manifest. Bis dahin war die seelisch-charakterliche Entwicklung nicht besonders auffällig. Zu dieser Zeit traten die ersten Anfälle auf (ob das nächtliche Einnässen im Alter von 8—9 Jahren ein Anfallssymptom war, muß offen bleiben). Wesensveränderung und Abnahme der geistigen Leistungsfähigkeit verstärkten sich im Laufe der Jahre. Hinzu kamen Haut- und Schleimhautveränderungen sowie, entsprechend einer Hypertrophie ossärer und periostaler Gewebe, eine Exostose an der rechten Ferse. An der Schädelcalotte fanden wir, ähnlich wie Psenner u. Schönbauer es beschrieben haben, herdförmige Verdichtungen von unregelmäßiger Begrenzung (sklerotische Knochenpartien). Die Schädelkapsel erschien verdickt. Intracerebrale Verkalkungen — vermutlich Ventrikeltumoren entsprechend — lagen ebenfalls vor.

Wie in dem vorangehenden Fall wechselte die Anfallsform im Laufe der Jahre. Medikamentös waren die Anfälle schwer zu beeinflussen.

Die Augenuntersuchung zeigte lediglich einen Strabismus conv. alternans mit einem Winkel von 20°. Der weitere Augenbefund und die Sehkraft waren normal. Eine familiäre Belastung bestand in keiner Weise. — Die in diesem Falle diskreteren Hautveränderungen wurden von den Eltern und der Patientin bagatellisiert. Dagegen stand das Anfallsleiden ganz im Vordergrund und führte zu Psychoreaktionen bei der Patientin. Das für die Epilepsie in erster Linie typische psychopathologische Bild im Sinne des organischen Psychosyndroms BLEULERS weist neben der Demenz deutliche Persönlichkeitsveränderungen auf. Es konnte gezeigt werden, daß die geistige Leistungsfähigkeit seit dem Manifestwerden des Anfallsleidens keine wesentliche Weiterentwicklung mehr genommen hat (10—11 Jahre). Die Verhaltensauffälligkeiten sowie die Neigung zu Verstimmungen haben unter dem Einfluß der Pubertät und eines Mutter-Tochter-Konfliktes erheblich zugenommen. Es hat sich aber keine seelische Fehlentwicklung im Sinne der Neurose entwickelt, sondern es resultieren größere Stimmungsschwankungen und eine Steigerung der Reizbarkeit, also eine Akzentuierung und Verschärfung der durch die Grundkrankheit bereits gegebenen psychischen Auffälligkeiten.

Fall 4. *Vorgeschichte.* Klaus W. (geb. 29. 3. 1945) war wegen eines Anfallsleidens, verbunden mit einer spastischen Halbseitenlähmung, seit Jahren in ärztlicher Behandlung. Wegen des schlechten Sehvermögens war er nicht eingeschult worden und hatte im Privatunterricht mit Mühe etwas Lesen und Schreiben gelernt. Seine Sehkraft war zunehmend schlechter geworden. Deshalb und mit der Frage, ob er in eine Heimschule für spastisch gelähmte Kinder eingewiesen werden könnte, wurde er uns gebracht.

Zu der *Anamnese* erfuhren wir, daß K. als erstgeborener Zwilling im 7. Schwangerschaftsmonat mit einem Gewicht von 1500 g geboren worden war. Die 20 min später zur Welt gekommene Zwillingsschwester starb am folgenden Tag an Lebensschwäche. Die Aufzucht des Frühgeborenen geschah unter ungünstigen Bedingungen zu Hause. Als K. anfing zu greifen, bemerkte die Mutter, daß er mit der linken Hand viel ungeschickter war und sie weniger benutzte. Am Ende des 1. Lebensjahres traten dann häufig Krampfanfälle auf, die mehrere Stunden dauerten und mit einer völligen Bewußt'osigkeit einhergingen. Er krampfte vorwiegend mit dem linken Arm und Bein. Es waren auch Zuckungen der linken Gesichtshälfte beobachtet worden. Die rechten Extremitäten waren nur gelegentlich und nicht so stark an den Klonismen beteiligt. Retrospektiv meinte die Mutter, daß schon früher von ihr beobachtete Zustände des Säuglings Krampfanfällen entsprochen haben müßten, von ihr als Unerfahrene nur noch nicht als solche erkannt worden waren. Als K. im Alter von 1½ Jahren zum erstenmal in unserer Poliklinik untersucht worden war, machte er bereits einen in der geistigen Entwicklung rückständigen Eindruck. Es fand sich eine spastische Halbseitenlähmung links mit geringer Verkürzung des linken Armes und beginnender Spitzfußstellung. Auch rechts fand sich eine leichte Tonuserhöhung. Außerdem wurde ein Strabismus convergens festgestellt.

Im Kleinkindalter ließ das Sehvermögen immer mehr nach, das Schielen nahm zu und die Mutter hatte den Eindruck, daß K. nur noch in einer bestimmten

Richtung etwas sehen konnte. Im Alter von 5 Jahren bekam er eine Brille. Auf der Straße konnte er nicht mehr allein gehen. — Bald nach der Geburt hatte die Mutter eine winzige Hautgeschwulst auf dem behaarten Kopf bemerkt, die langsam größer wurde. Im Kleinkindalter war K. schon auffallend dick. Mit 4 Jahren wurde er einem Nervenarzt vorgestellt, weil die Krampfanfälle häufiger wurden. Auf die von ihm verordneten Medikamente hin wurden die großen Anfälle seltener, die bis zu 4 Std gedauert haben sollen. Dafür traten aber kleine Anfälle auf, die mit wenige Sekunden dauernder Bewußtseinsveränderung, vegetativen Erscheinungen (der Kopf wurde hochrot) und Schmatz- und Kaubewegungen einhergingen. — Als K. 1958 bei uns vorgestellt wurde, traten die großen Anfälle nur noch ein- bis zweimal im Jahr auf, meist nüchtern in den frühen Morgenstunden vor dem Aufstehen. Er empfand eine Aura, die er aber nicht beschreiben konnte. „Mutti, jetzt werde ich krank", sagte er häufig. In den letzten Jahren hatte er bei den großen Anfällen nicht mehr wie früher eingenäßt. Als Aura der kleinen, fast täglich ein-

Abb. 6

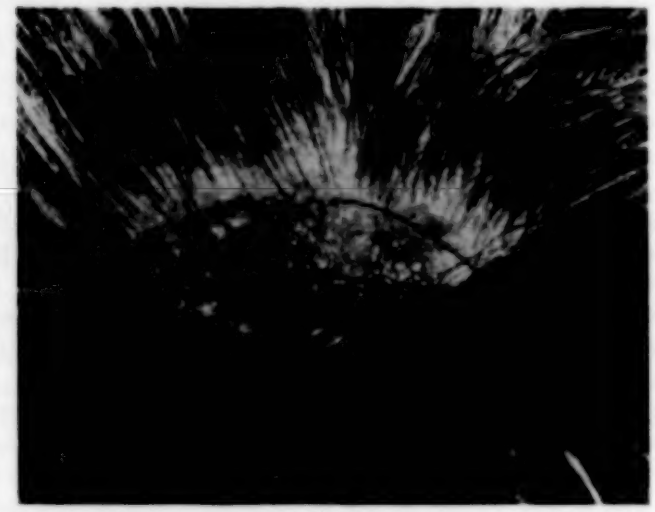


Abb. 7

Abb. 6. Klaus W. (13 ½ Jahre). Adiposogigantismus. Spastische Hemiplegie links, Exostose am linken Fußrand

Abb. 7. Klaus W. (13 ½ Jahre). Adenoma sebaceum auf dem behaarten Kopf (Barlow-Tumor)

bis dreimal auftretenden Anfälle, gab er manchmal Schmerzen in der Mitte des Kopfes an. Außerdem soll der Genuß von Süßigkeiten, auf die er zeitweilig einen Heißhunger hatte, solche Anfälle ausgelöst haben. „Wenn ich Zucker genommen habe, kommt's sofort", sagte er uns spontan. Viel getrunken hat er nie. — Mit anderen Kindern ist K., der keine Geschwister hat, wenig zusammen gekommen. Er fürchtete sich vor ihnen und blieb lieber allein. Er war immer etwas ängstlich, sehr empfindlich und leicht zu kränken, „es braucht kaum etwas gewesen zu sein". Er kommt auch schwer über etwas hinweg und trägt lange nach. In letzter Zeit war er reizbar und nicht immer leicht zu haben, während er bislang zu Hause ein meist fröhlicher und zufriedener Junge war. Der Privatunterricht hat ihn sehr angestrengt. In letzter Zeit konnte er nur noch ganz große Druckschrift lesen.

Aus der *Familienanamnese* ist wesentlich, daß der Vater die Konstitution des Jungen zeigt. Adiposogigantismus ist in der väterlichen Familie häufiger aufgetreten. Fibrome der Haut und zwei kleine Herde am Fundus sichern die Diagnose einer Abortivform der t. S. beim Vater. Seine Mutter soll seit einer Masernerkrankung im Alter von 8 Jahren „sehr schlecht gesehen" haben. Eine Brille besserte die Sehkraft nicht. Sie wurde mit Augentropfen behandelt. Sonst war sie gesund. Sie starb erst im Alter von 89 Jahren.

Abb. 8. Klaus W. (13½ Jahre). Histologisches Bild des Adenoma sebaceum (s. Abb. 7). Örtliche Wucherungen der Talgdrüsen und des kollagenen Bindegewebes

Körperlicher Befund. 13½jähriger kräftiger Junge (Abb. 6). Erhebliche Adipositas. Größe 165 cm, Gewicht 71 kg. Im Verhältnis zum Körperbau und der Körpergröße erscheint der Kopf etwas klein. Der Hinterkopf ist abgeflacht. Ein leicht prominenter, etwa 2-DM-Stück großer, blumenkohlartiger Tumor befindet sich in der Mitte des behaarten Kopfes in Scheitelhöhe (Abb. 7). Er ist von blaß-rötlicher Farbe, z. T. mit Schuppen bedeckt, mit der Kopfhaut verschieblich. Die histologische Untersuchung dieses excidierten Tumors ergab den für ein Adenoma sebaceum typischen Befund (Abb. 8). 10 Monate nach seiner Entfernung bildete sich neben der Narbe ein stecknadelkopfgroßer neuer Tumor. Im Nackenbereich findet man kleine Pigmentnaevi. Die Zungenpapillen sind hypertrophiert. Das Zungenbändchen setzt an der Zungenspitze an. Es besteht eine Hyperplasie der Gingiva. Die Schneidezähne stehen im Oberkiefer z. T. übereinander. Auch im Unterkiefer besteht eine schiefe Zahnstellung. Am linken äußeren Fußrand zeigt sich eine Exostose. Es besteht eine spastische Halbseitenlähmung links mit Verkürzung und typischer Apoplektikerhaltung des linken Armes und Atrophie der Muskulatur, Versteifung des linken Fußgelenkes. — Internistische Untersuchung o. B. RR 125/85. Über dem Herzen systolisches Geräusch. Im EKG kein Anhalt für Funktionsänderung. I. v.-Pyelogramm o. B. Die Entwicklung des Genitale und der sekundären Geschlechtsmerkmale ist altersgemäß. — *Neurologischer Befund.* Mäßige zentrale Facialislähmung links. Halbseitenspastik links mit Reflexsteigerung am linken Arm. PSR

links gesteigert mit einigen klonischen Nachzuckungen. ASR links nicht auslösbar, rechts +, oberflächliche und tiefe BDR seitengleich auslösbar. Sensibilität, soweit bei dem Verhalten des Jungen prüfbar, o. B. Vegetativ: Dermographismus albus +++, Chvostek III beiderseits +.

Abb. 9. Klaus W. (13½ Jahre). Luftencephalogramm, seitliche Aufnahme, Hydrocephalus internus mit verkalkten Ventrikeltumoren

Röntgenaufnahmen des Schädels. Auf der seitlichen Aufnahme sind mehrere strichförmige, zartere und kalkdichte Verschattungsfiguren erkennbar, die auf der a.p.-Aufnahme nicht wiederzufinden sind. Lediglich oberhalb der linken Orbita ist eine zarte rundliche Schattenfigur festzustellen. Im Luftencephalogramm findet sich ein symmetrischer Hydrocephalus internus mäßigen Grades. Die kalkdichten Fleckschatten projizieren sich in die Wand des linken, stark erweiterten Unterhorns (Abb. 9). Während der 3. Ventrikel nicht sicher dargestellt ist, ist der 4. Ventrikel erheblich erweitert. Im Liquor ist bei normaler Zellzahl der Gesamteiweißwert erhöht (50,4 mg-%). Dabei finden sich eine leichte Albuminvermehrung und eine leichte Rechtsverschiebung der Goldsolkurve.

EEG. Mäßige Allgemeinveränderungen mit Verlagerung des Amplitudenmaximums der α-Wellen nach präzentral. Krampfwellenfocus über occipital rechts. Photokonvulsivität.

Augenbefund. Rechtes Auge: Mikrophthalmus, Abducensschwäche, unregelmäßiger Horizontalnystagmus. Auge äußerlich reizfrei. Hornhaut glatt, klar, spiegelnd, Durchmesser 9 mm. Vorderkammer etwas flach, sauber. Iris atrophisch, reizfrei. Pupille reagiert nur konsensuell. Linse klar. Glaskörper destruiert mit eingelagerten Corpusceln. Fundus: Papille blaß. In der oberen Peripherie und temporal hinter

abgelöster Netzhaut grau-weiße Massen. Unterhalb des Zentrums tumorähnliche, grau-weiße Prominenz von 10 dptr., darunter bis zur Peripherie dichte Blutung. Nasal liegt die Netzhaut z. T. an. Hier sieht man nur einzelne grau-weiße Herde, nasal unten Exsudat mit Cholesterinkristallen. — Linkes Auge: Mikrophthalmus, Internusschwäche, unregelmäßiger Horizontalnystagmus. Auge äußerlich reizfrei. Hornhaut glatt, klar, spiegelnd, Durchmesser 11 mm. Vorderkammer, Iris, Pupille, Linse normal. Im Glaskörper weiße Stränge und Corpusceln. Fundus (Abb. 10): Die blasse Papille geht nach temporal unten in einen gelb-weißen, schweifartigen Herd über, in und auf dem die Gefäße verlaufen. Zwischen 10 und 3 Uhr liegt die Netzhaut an. Hier sieht man kleine graue Herde. Bei 3—4 Uhr in der Peripherie großer weiß-grauer Tumor. Zentral davon — durch eine tiefe Falte getrennt — zwischen 4 und 7 Uhr stark prominenter Tumor, peripher davon anliegende Netzhaut mit einzelnen Blutungen, Exsudat und Cholesterinkristallen. Bei 8—9 und 10—11 Uhr zwei etwa 3—4 PD-große grau-weiße Tumoren, über die die Gefäße z. T. hinwegziehen, während andere durch sie verdeckt sind. Dazwischen erscheint die Netzhaut grau-rötlich verfärbt. — Visus: rechts Amaurose, links 1/10 und Nieden 9/5 cm (Gläser bessern nicht).

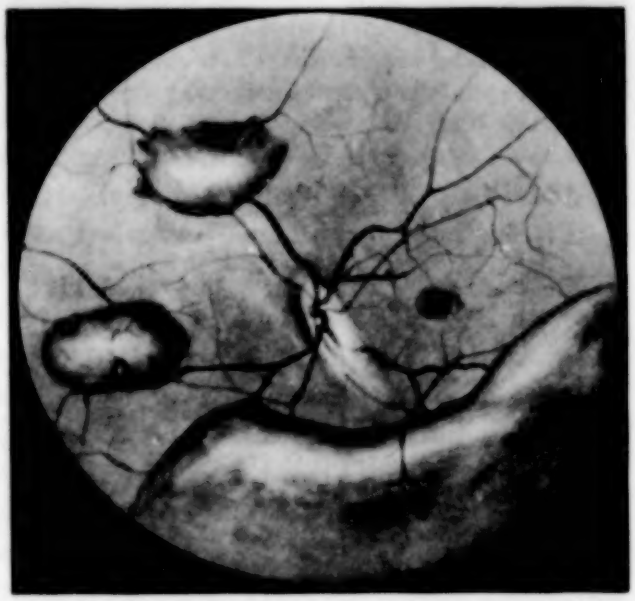


Abb. 10. Klaus W. (13½ Jahre). Linkes Auge: gelbweißer, schweifartiger Papillentumor; große, glatte, stark prominente, grau-weiße Tumoren

Verlauf: In wenigen Wochen kam es unter unserer Beobachtung zu einem raschen weiteren Wachstum der Tumoren. Es wurde ein Behandlungsversuch mit Cortisonpräparaten unternommen, der ohne Einfluß blieb. Nach 2 Monaten bestand auch links eine nahezu totale Amotio retinae mit Amaurose. Nach weiteren 4 Monaten war die Netzhaut beider Augen vollständig abgelöst, ohne daß man noch Tumor- oder Exsudatmassen unterscheiden konnte. Es bestand ein leichter Reizzustand und eine Opalescenz des Kammerwassers.

Psychischer Befund. Der für sein Alter große und kräftige Junge macht trotz seiner Behinderung durch eine spastische Halbseitenlähmung und eine hochgradige, später in Blindheit übergehende Sehschwäche einen zufriedenen Eindruck. Er ist freundlich und heiter und klagt niema's über sein Schicksal. In Übereinstimmung damit konnten wir auch keine sekundären, psychoreaktiven Störungen feststellen. Der Abbau der Intelligenz ist allerdings auch sehr hochgradig. Im Hawik entsprechen das allgemeine Wissen und Verständnis etwa dem eines 7—8jährigen Kindes. Zahlenverständnis hat K. kaum. Aus dem niedrigen intellektuellen Gesamtniveau heben sich einige isolierte gute Gedächtnisleistungen ab. So kann er z. B. die Hauptstädte zahlreicher Länder aufzählen und den Verlauf einiger Flüsse schildern. Andererseits weiß er aber die einfachsten Dinge nicht, z. B. die Zahl der Wochentage. Eine vollständige testpsychologische Untersuchung — wegen der schlechten Sehkraft mit den üblichen Verfahren sowieso nicht möglich — wäre durch den starken

Rededrang und die fehlende Konzentrationsfähigkeit zusätzlich erschwert worden. Die Gedankengänge verlaufen in oberflächlichen, assoziativen Bahnen, höhere selbständige Denkleistungen sind gar nicht möglich. Die Stimme ist auffallend hoch und monoton. K. spricht schnell, und es fehlt eine harmonische Sprechmelodie, was sich auch in den Rahmen des organischen Psychosyndroms der Epileptiker einfügt. In stereotyper Weise stellt K. immer wieder dieselben Fragen und berichtet wiederholt über seine meist gleichbleibenden kleinen Erlebnisse. Im ganzen entspricht das psychopathologische Bild weitgehend dem einer stumpf-euphorischen Demenz, zu der sich in letzter Zeit eine zeitweilige Reizbarkeit eingestellt hat. Denkbar ist es, daß konstitutionelle Faktoren einen pathoplastischen Einfluß insofern hatten, als der Junge dem gutmütigen, weichen Vater sehr ähnlich ist, der einen pyknisch-athletischen Habitus aufweist und dazu neigt, das Leben eher von der heiteren Seite zu betrachten.

Zusammenfassung

Zweifellos ist das Schicksal dieses im 7. Schwangerschaftsmonat geborenen Zwillingskindes schon eindeutig bei der Geburt festgelegt gewesen. Auf Grund der Anamnese müssen wir annehmen, daß Gehirn- und Augenveränderungen sich schon in den ersten Schwangerschaftsmonaten entwickelt haben. Außerdem bestanden bereits im frühen Säuglingsalter Hautveränderungen in Form eines Adenoma sebaceum des behaarten Kopfes, Typ Barlow (Hallervorden u. Krücke), dessen histologische Untersuchung den dafür typischen Befund zeigte. Ein Adenoma sebaceum des Gesichts hat sich bis jetzt bei dem in der Pubertät stehenden Jungen nicht entwickelt.

Es ist zu vermuten, daß die Anlage aus der väterlichen Familie kommt. Die Großmutter väterlicherseits hat von früher Kindheit an Sehstörungen gehabt, die aber offenbar dann stationär geblieben sind. Der Vater hat als Merkmalsträger nur Fibrome der Haut und zwei kleine Herde am rechten Augenhindergrund, während unser Patient manifest voll erkrankt ist. Bei ihm ist das Krankheitsbild am frühesten aufgetreten und am stärksten ausgeprägt. Konstitutionell entspricht der Junge ganz dem Vater und dessen Familienangehörigen.

Das seit dem frühen Säuglingsalter bestehende Anfallsleiden ist therapeutisch wenig zu beeinflussen, was bei den massiven hirnorganischen Veränderungen (Hydrocephalus internus, verkalkte Ventrikeltumoren) nicht verwunderlich ist. Es konnten lediglich die Anfallsdauer und -häufigkeit beeinflußt werden. Der Anfallstyp änderte sich außerdem im Laufe der Jahre. Große, vorwiegend als Jacksonanfälle aufgetretene sind von fast täglich erscheinenden kleinen Anfällen bzw. falschen Absencen abgelöst worden. Auraerlebnisse kommen zeitweilig vor. Es besteht eine erhebliche spastische Halbseitenlähmung links, die nach Thalhammer u. Vogel bei der t. S. selten ist.

Der Versuch, die Haut- und Netzhauttumoren mit Cortison in ihrem Wachstum zu beeinflussen, schlug fehl. Vielleicht hat diese Behandlung zu spät eingesetzt. Wir mußten beobachten, wie es innerhalb weniger

Wochen durch rasches Wachstum der Netzhauttumoren zu einer vollständigen Ablösung der Netzhaut auch des zweiten Auges und damit zur Amaurose kam. Ausmaß und Wachstum dieser Tumoren ist unseres Wissens in dieser Form noch nicht beschrieben worden. Während der Cortisonbehandlung entwickelte sich in der Nähe des excidierten Adenoma sebaceum ein neuer Tumor auf dem behaarten Kopf. Hierdurch zeigt sich die Annahme eines eigenständigen Wachstums dieser Geschwülste bestätigt.

Die hirnorganische Wesensveränderung ist bis auf eine in letzter Zeit hinzutretende Reizbarkeit seit Jahren stationär und entspricht wieder dem organischen Psychosyndrom, wie es im Gefolge der Epilepsie aufzutreten pflegt. Fortschritte in der geistigen Entwicklung hat der Junge seit Jahren nicht mehr gemacht. Neben der erheblichen Demenz fallen Veränderungen der Affektivität und der Sprachmelodie auf. Psychoreaktive Störungen in Zusammenhang mit der Amaurose oder der Halbseitenlähmung fanden sich nicht.

Fall 5. Der 54jährige Josef W. (Vater von Klaus W., Fall 4), hatte mit 17 Jahren eine Diphtherie, in deren Verlauf eine Tracheotomie vorgenommen werden mußte. Sonst ist er nie ernsthaft krank gewesen. Über die Familienanamnese siehe bei Fall 4.

Befund. In der rechten Hals-, Nacken- und Schulterregion finden sich segmentartig angeordnet 20 gestielte kleine Fibrome. Der übrige Befund der allgemeinen Untersuchung ist normal, bis auf einen Adiposogigantismus, wie er auch bei dem Sohn vorliegt.

Augenbefund. Rechtes Auge: vordere Abschnitte und brechende Medien normal. Fundus: Papille, Macula und Gefäße regelrecht. Nasal — unterhalb der Macula zwei kleine gelbliche, ganz leicht prominente Herde. Über den größeren Herd zieht mit einem Bogen ein sich teilendes Gefäß hinweg. — Linkes Auge: in allen Abschnitten normaler Befund. — Visus: beiderseits + 2,0 sph = 6/5, + 4,5 sph = Nd. 1/30 cm.

Zusammenfassung

Bei der Mutter des Josef W. sind Symptome aufgetreten, die den Verdacht einer monosymptomatischen t. S. nahelegen. Er selbst zeigt an der Haut segmentartig angeordnete, gestielte Fibrome und am rechten Augenhindergrund zwei kleine gelbliche, leicht prominente Herde. Nach Kenntnis der Erkrankung seines Sohnes Klaus kann bei diesen Befunden kein Zweifel bestehen, daß es sich auch hier um Symptome einer t. S. handelt.

Fall 6. Erika W. (geb. 20. 8. 1939) kam 1953 im Alter von 13 Jahren erstmals in die Klinik, weil sie eine rechtsseitige Sehverschlechterung bemerkt hatte. Die körperliche und geistige Entwicklung war bis dahin unauffällig gewesen. Die Schule wurde ohne Schwierigkeiten absolviert. Außer Masern, Keuchhusten und Mittelohrentzündung hatte sie keine besonderen Krankheiten. Die Familienanamnese ergab keine Besonderheiten.

Augenbefund. Rechtes Auge: vordere Abschnitte und brechende Medien normal. Fundus (Abb. 11): Tumor der Papille mit Gefäßneubildungen und umgebendem

Abb. 11. Erika W. (13½ Jahre). Rechtes Auge: Papillentumor mit Gefäßneubildungen

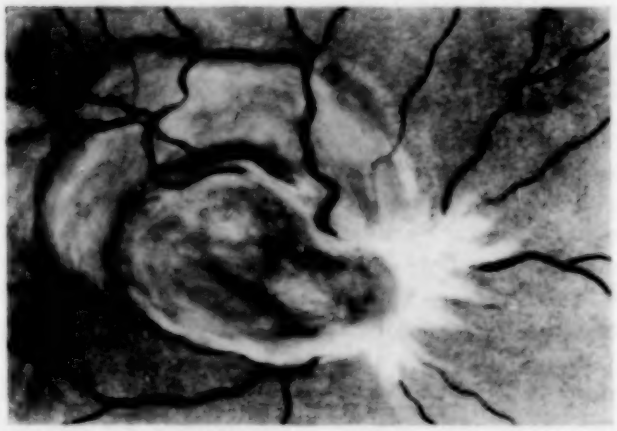


Abb. 12. Erika W. (14½ Jahre). Rechtes Auge: Papillentumor (Abb. 11) 1 Jahr später. Deutliches Wachstum des Tumors

Abb. 13. Erika W. (20 Jahre). Linkes Auge: markiger Tumor neben der Papille

Netzhautödem. Kleine Degenerationsherde im Bereich der Macula. — Linkes Auge: normal. — Visus: rechts 1/50, links 5/4 pt. — Gesichtsfeld: rechts großes Zentralskotom.

Verlauf: 1 Jahr später: Der Tumor ist weiter gewachsen. Das Zentralskotom zeigt Verbindung zur Peripherie (Abb. 12). — 3 Jahre später: Strabismus divergens rechts, Glaskörpertrübungen, weiteres Wachstum des Tumors. Visus rechts: Lichtschein von temporal. — 6 Jahre später (1959): rechtes Auge: Strabismus divergens, Auge äußerlich reizfrei. Hornhaut, Vorderkammer, Iris normal. Pupille reagiert nicht auf Licht. Cataracta complicata. Totale Ablatio. Einzelheiten nicht erkennbar. — Linkes Auge: Vordere Abschnitte und brechende Medien normal. Fundus (Abb. 13): unmittelbar temporal von der Papille 1/2 PD-großer, markiger Tumor, in den Gefäße hineinziehen. — Visus rechts: Amaurose, links: 5/4 pt.

Die neurologische Untersuchung ergab keinen sicheren pathologischen Befund. Das EEG zeigte keine Abweichungen von der Norm. Auf der Röntgenaufnahme des Schädels waren keine Besonderheiten erkennbar. In ihrem psychischen Verhalten erschien uns die Patientin unauffällig. Ihren Beruf als kaufmännischer Lehrling hat sie ohne Schwierigkeiten bewältigt. Sie ist seit einem Jahr verheiratet und hat ein bis heute gesundes Kind. Bei der internistischen Untersuchung fiel lediglich ein systolisches Geräusch über dem Herzen mit p.m. über der Aorta auf, sonst waren die Befunde normal.

Obwohl bei der jetzt 21jährigen Patientin außer den Augenbefunden keine weiteren Veränderungen gefunden wurden, glauben wir doch, auf Grund des Bildes der Netzhaut- bzw. Papillentumoren und ihrer Entwicklung die Diagnose einer monosymptomatischen Form der t.S. stellen zu müssen. Zur Rettung des letzten Auges haben wir im Abstand einiger Wochen 3 Lichtcoagulationen vorgenommen. Heute, 1 Jahr nach Beginn der Behandlung, sehen wir an Stelle des Tumors nur noch eine pigmentierte Narbe (Abb. 14). Der Visus ist mit 5/15 und Nieden 2—3/30 cm erfreulich gut geblieben. Das Gesichtsfeld zeigt ein parazentrales Skotom.

Abb. 14. Erika W. (20 Jahre). Linkes Auge: ¼ Jahr später, Zustand nach Lichtcoagulation des Tumors (Abb. 13). — Visus 5/15. — 1 Jahr später: Zustand unverändert

Zusammenfassung

Es handelt sich um eine monosymtomatische Form der t.S., die im Alter von 13 Jahren erstmals bemerkt wurde. Am rechten Augenhintergrund war damals ein Papillentumor mit Gefäßproliferation festgestellt worden. Das Wachstum dieses Tumors wurde jahrelang beobachtet. Im Laufe von 6 Jahren kam es zur totalen Ablatio retinae, zur Cataracta complicata und Amaurose. Erst dann trat auch links ein Tumor neben der Papille auf, der durch Lichtcoagulation zerstört werden konnte. Da sich die Narbenverhältnisse im Bereich der Lichtcoagulation im Laufe eines Jahres nicht verändert haben, dürfen wir hoffen, daß ein Dauererfolg erreicht wurde.

Besprechung

Das Krankheitsbild der t.S. wirft hinsichtlich Genese, Erscheinungsbild, Verlauf und Prognose zahlreiche Probleme auf. Es sollen hier vor allem die ophthalmologischen und psychopathologischen Probleme behandelt werden. Die Tatsache, daß von sechs Patienten mit t.S. fünf Augenhintergrundveränderungen aufwiesen, erscheint uns bemerkenswert. Es sind wesentlich mehr, als bisher prozentual von den meisten Autoren angenommen werden. Wir möchten deshalb nochmals auf die Notwendigkeit der ophthalmologischen Untersuchung dieser Kranken hinweisen, die einmal zur Sicherstellung der Diagnose von Bedeutung sein kann und zudem deshalb wesentlich erscheint, weil die Sehverschlechterung oft erst bemerkt wird, wenn die Netzhauttumoren ein größeres Ausmaß angenommen haben. Es erübrigt sich, auf die Literatur

der *Netzhauttumoren* im einzelnen einzugehen (s. Schwab). V. d. Hoeve und Schwab versuchten die Fundusveränderungen in Gruppen einzuteilen. Wir glauben, diesen Einteilungen nicht folgen zu können. Das Bild der Fundusveränderungen ist so vielgestaltig, daß der Rahmen jedes Schemas durchbrochen wird.

Im ersten Fall sahen wir am linken Auge einen großen Tumor neben der Papille, wie ihn v. Herrenschwand, v. d. Hoeve, Hofmann, Horniker u. Salom, Nitsch, Pascheff, Reese, Rintelen, Vogt u. a. als maulbeerartigen Tumor beschrieben haben. Im zweiten Fall sahen wir am rechten Auge drei große, graue, z. T. unscharf begrenzte, leicht prominente Tumoren neben der Papille, nasal unterhalb der Papille und temporal oberhalb der Macula, die etwa den Befunden bei Remler u. Pieck, Schwab u. a. entsprechen, die sie als graue, faserige, prominente Tumoren ansprechen. Fall 3 zeigte einen Strabismus convergens alternans ohne sonstige Augenveränderungen. Bei Betrachtung der Literatur fällt auf, daß Strabismus und Nystagmus — nicht nur oculär bedingter Nystagmus — bei t. S. offenbar häufiger gesehen werden (s. Fall 4 und 5 von Schwab u. a. m.). Wir beobachteten Nystagmus in 2 Fällen (Fall 1 und 4). Im 4. Fall fanden wir Fundusveränderungen, die unseres Wissens in Form und Entwicklung bisher nicht beschrieben worden sind. Die Netzhaut wurde durch große, glatte graue Tumoren zum Teil enorm stark vorgebuckelt. In den anliegenden Abschnitten sah man kleine, nicht prominente, graue Herde, hinter der Netzhaut z. T. grau-weißes Exsudat mit Cholesterinkristallen und in der Umgebung einzelner Tumoren Blutungen. Solche Blutungen sind auch von Horniker, Miles u. Dixon, Seidel u. a. beschrieben worden. Außerdem ging die linke Papille in einen gelblichgrauen, faserigen Tumor über. Während es am rechten Auge schon zur *Netzhautablösung* gekommen war, beobachteten wir am linken Auge ein rasches Wachstum der glatten, stark prominenten Tumoren und Zunahme des retroretinalen Exsudates. Dadurch kam es in wenigen Wochen zur totalen Ablatio retinae. Der papillennahe Tumor dagegen blieb unverändert. Da eine histologische Untersuchung nicht möglich war, blieb ungeklärt, ob es sich bei den großen Tumoren um Cysten handelte, wie sie v. d. Hoeve an der Papille beobachtete und die nur ihr Exsudat retroretinal und nicht in den Glaskörper entleerten. Drucksteigerungen traten auch hier nicht auf.

Bei Fall 5 lag nur eine Abortivform der t. S. vor. Die kleinen gelblichweißen Herde am rechten Fundus würde man am ehesten für chorioiditische Narben gehalten haben. Doch fehlten Pigmentierungen und mit der Hrubylinse ließ sich eine sichere Prominenz nachweisen. Solche Herde sind bei t. S. immer wieder beschrieben worden (Bau-Prussak, Fleischer u. v. a.). V. d. Hoeve sagte 1936, daß diese weißen Herde sehr verschiedener Herkunft sein könnten: Chorioiditische Herdchen,

vielleicht verkümmerte Phakome und sehr wahrscheinlich Anfangsstadien der Phakome (die grauen Herde bei Fall 4 ?). Bisher blieb in allen Fällen ungeklärt, worum es sich handelte.

Daß nicht nur die großen, glatten Netzhauttumoren (Fall 4), sondern auch *Papillen-* und *papillennahe Tumoren* wachsen und am Ende zur Erblindung führen können, beweist der Verlauf der Veränderungen an beiden Augen von Fall 6. Am rechten Auge handelte es sich um einen grau-roten Tumor mit Gefäßneubildungen — das Bild war dem des linken Augenhintergrundes bei dem Fall von SEIDEL ähnlich —, der im Laufe von 6 Jahren langsam gewachsen ist. Er führte zu starken exsudativen Glaskörpertrübungen, zur Ablatio und Cataracta complicata. Erst danach trat auch am linken Auge ein unmittelbar neben der Papille liegender, markiger Tumor auf. Er konnte durch *Lichtcoagulation* zerstört werden. Der Erfolg dieser Behandlung wurde durch 1jährige Beobachtung gesichert. Dies Ergebnis zeigt, daß wir heute in der Lichtcoagulation ein erfolgversprechendes Mittel zur Behandlung dieser Tumoren haben, mit dem wir die Patienten in geeigneten Fällen — vor allem bei frühzeitiger Erkennung — vor dem Erblinden bewahren können.

Die *Hirnveränderungen* entwickeln sich z. T. bereits intrauterin. Die von HALLERVORDEN aufgestellte These, daß die pathologischen Wachstumsprozesse blastomatöser Art schon im *Embryonalleben* wirksam sind, konnte inzwischen durch das klinische Bild und pathologisch-anatomische Untersuchungen bestätigt werden. Bei einem Neugeborenen konnte RÖSSLE (nach HALLERVORDEN) subependymäre Ventrikelknoten, z. T. mit Kalkeinlagerungen, sowie Rindenherde und Markheterotypien feststellen. Außerdem fand er ein Rhabdomyom des Herzens. Da das Rückenmark niemals befallen ist, nehmen HALLERVORDEN u. KRÜCKE an, daß bereits in der 3. bis 4. Embryonalwoche der Beginn der blastomatösen Fehlentwicklungen anzunehmen ist. Die Entstehung der Netzhauttumoren wird von LÖWENSTEIN und STEEL für die 4. bis 5. Embryonalwoche angenommen. Daß es intra vitam noch zu weiterem Wachstum der verschiedensten Tumoren kommen kann, ist bekannt. Wir hatten, wie oben beschrieben, die Möglichkeit, bei einem 13jährigen Jungen (Fall 4) und bei einem 13—19jährigen Mädchen (Fall 6) das Wachstum von Netzhauttumoren jeweils an beiden Augen zu beobachten, das an drei Augen zur völligen Erblindung führte, während das 4. durch Lichtcoagulation erhalten werden konnte. Bei dem Jungen entwickelte sich außerdem in der Nachbarschaft eines excidierten Tumors auf dem behaarten Kopf in einigen Monaten eine neue Fehlbildung. In drei der von uns untersuchten sechs Fälle mußten wir mit Sicherheit annehmen, daß die Gehirnveränderungen sich bereits intrauterin entwickelt hatten. Es erschien uns deshalb interessant, der Frage nachzugehen, ob damit bestimmte psychische Veränderungen oder Ausfallserscheinungen einher-

gingen. In der Literatur finden sich bisher nur kurze Mitteilungen, die sich in erster Linie auf die Intelligenz beziehen. Da die Erkrankung nicht sehr häufig ist, scheint die Mitteilung auch nur weniger Beobachtungen berechtigt. Bei der 3,8jährigen B. G. bestehen intracerebrale Verkalkungen und erst seit einem Jahr Anfälle, während Verhaltensauffälligkeiten schon vorher zu beobachten waren. Es fielen in erster Linie eine *dranghafte Unruhe, Enthemmtheit* und *Aggressivität* auf. Enechetische Züge, die bei den übrigen 3 Fällen nachzuweisen waren, lagen — noch? — nicht vor. Das Kind war auch nicht als schwachsinnig zu bezeichnen, so daß das Bild am ehesten an die postencephalitischen Wesensveränderungen erinnerte. Matthes wies darauf hin, daß diese Auffälligkeiten bei epileptischen Kindern häufig im Kleinkindalter zu beobachten sind und bezeichnet sie als erethisch-hyperkinetisches Syndrom. In den übrigen drei Fällen, bei denen auch intracerebrale Verkalkungen und eine symptomatische Epilepsie vorliegen, fand sich das Bild des *organischen Psychosyndroms* der Epileptiker (Bleuler), wie es für das Kindesalter von Tramer u. a. beschrieben wurde und wie es Corboz im Rahmen der symptomatischen Epilepsie bei Kindern fand, die an Hirntumoren erkrankt waren. Es konnte ferner gezeigt werden, wie durch *Milieueinflüsse, konstitutionelle Momente* und die augenblickliche *Entwicklungsphase* das psychische Gesamtbild beeinflußt werden kann. Reifungshemmungen und Regressionen wurden ebenfalls beobachtet. Nicht nur das Anfallsleiden, sondern auch die Gesichtsveränderungen (Adenoma sebaceum) und die Beeinträchtigung des Sehvermögens geben nach unseren Untersuchungsergebnissen Anlaß zu Psychoreaktionen. Es besteht hierin eine Parallele zu den Befunden von Bradley, der bei epileptischen Kindern psychische Primärsymptome von uncharakteristischen Sekundärsymptomen unterschieden hat. Er wies allerdings vor allem auf psychische Alterationen hin, die durch falsche Einstellung der Umgebung zu der Erkrankung der Kinder entstanden sind. Daraus sind für das *pädagogische* und *psychotherapeutische Handeln* oft wichtige Konsequenzen zu ziehen, die neben der antikonvulsiven Behandlung nicht vernachlässigt werden sollten. Für die psychopathologischen Erscheinungen bei der t. S. sind offenbar die mit der symptomatischen Epilepsie zusammenhängenden cerebralen Funktionsstörungen bedeutsamer als die dysontogenetischen blastomatösen Hirnveränderungen. In vier von sechs Fällen bestand eine *symptomatische Epilepsie*, die in drei Fällen bereits seit der Säuglings- bzw. Kleinkindzeit bemerkt wurde, in einem Fall sich aber erst im Alter von etwa 10 Jahren manifestierte. Die Anfallsform entsprach bei der 3,8jährigen B. G. (Fall 1) generalisierten, rechtsseitig betonten Anfällen, während bei den anderen Kindern im Laufe der Erkrankung der Anfallstyp spontan oder unter der Wirkung von Medikamenten sich änderte. Neben generalisierten und Jackson-Anfällen waren vor allem Anfalls-

formen im Sinne der psychomotorischen Epilepsie zu beobachten. In zwei Fällen war die medikamentöse Beeinflussung sehr schwierig und der Erfolg unbefriedigend.

Eine sichere Vererbung konnte nur bei Klaus W. und seinem Vater Josef W. (Fall 4 u. 5) nachgewiesen werden. In den anderen Fällen konnten wir trotz gewisser Hinweise keinen Erbgang nachweisen.

Zusammenfassung

Es wird über sechs Patienten berichtet, die an tuberöser Sklerose erkrankt sind. Bei fünf Patienten wurden Veränderungen am Augenhintergrund gefunden, die sehr verschiedenartig waren. Die Beobachtung dieser Veränderungen ergab einige neue Gesichtspunkte für die Möglichkeit der Entwicklung der Netzhauttumoren. An einem Auge konnte eine Heilung durch Lichtcoagulation erreicht werden. Vier Patienten, die an einer symptomatischen Epilepsie litten, wiesen Wesensveränderungen, Intelligenzdefekte und Verhaltensauffälligkeiten auf, die in erster Linie dem bekannten organischen Psychosyndrom der Epileptiker entsprachen. Außerdem konnten sekundäre, psychoreaktive Verhaltensstörungen festgestellt werden.

Literatur

Bau-Prussak, S.: Z. ges. Neurol. Psychiatr. **145**, 275 (1933).
Bleuler, E. u. M.: Lehrbuch d. Psychiatrie. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1955.
Bourneville, D.: Arch. Neurol. **1**, 69 (1880/81).
Bradley, Ch. T.: J. Amer. med. Ass. **146**, 436 (1951).
Brockhaus, J., u. H. Jochmus: Z. Kinderheilk. **77**, 577 (1956).
Brugger, C.: Handb. d. Erbbiol. d. Menschen, Bd. 5, S. 742. Berlin: Springer 1939.
Carenini, B. B.: Boll. Oculist. **36**, 337 (1957).
Corboz, R.: Die Psychiatrie der Hirntumoren bei Kindern und Jugendlichen. Wien: Springer 1958.
Feriz, H.: Virchows Arch. path. Anat. **278**, 690 (1930).
Fleischer, B.: Klin. Mbl. Augenheilk. **95**, 397 (1935).
— Z. Augenheilk. **88**, 158 (1935).
— Bericht 51. Vers. d. dtsch. ophthalm. Ges. S. 148, 1936.
Hallervorden, J.: Dtsch. Z. Nervenheilk. **169**, 308 (1952).
— u. W. Krücke: Pathol. Anat. u. Histol. d. Nervensystems, Bd. 13, 4. Teil. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1956.
Hartemann, P., J. B. Dureux et J. Martin: Rev. d'Otol. etc. **29**, 216 (1957); ref. in Zbl. ges. Neurol. Psychiat. **151**, 178 (1959).
Helderveirt, A. G.: Acta psychiat. (K' h.) **30**, 467 (1955).
Herrenschwand, F. v.: Klin. Mbl. Augenheilk. **83**, 732 (1929).
Hoeve, J. v. d.: Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **105**, 880 (1921); **111**, 1 (1923).
— Bericht 51. Vers. d. dtsch. ophthalm. Ges. S. 136, 1936.
Hofmann, H.: Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **161**, 122 (1959).
Horniker, E.: Bericht 49. Vers. dtsch. ophthalm. Ges. S. 357, 1932.
— u. G. Salom: Boll. Oculist. **11**, 497 (1932).

Loewenstein, A., and J. Steel: Amer. J. Opthal., **24**, 731 (1941).
Matthes, A.: Nervenarzt **32**, 2 (1961).
Miles, W. B., and J. M. Dixon: Arch. Ophthal. (Chicago) **41**, 437 (1949).
Nitsch, M.: Z. Augenheilk. **62**, 73 (1927).
Oldfield, M. C.: Brit. J. Surg. **41**, 534 (1954).
Pascheff, C.: Klin. Mbl. Augenheilk. **104**, 595 (1939).
Psenner, L., u. E. Schönbauer: Fortschr. Röntgenstr. **89**, 301 (1958).
Putschar, W.: Münch. med. Wschr. **27**, 1084 (1935).
Reese, A. B.: Arch. Ophthal. (Chicago) **24**, 187 (1940).
Remler, O., u. K. Pieck: Klin. Mbl. Augenheilk. **116**, 522 (1950).
Rintelen, F.: Z. Augenheilk. **88**, 15 (1935).
Rohwedder, H. J.: Kinderärztl. Prax. **22**, 299 (1954).
Ross, A. T., and W. W. Dickerson: Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago) **50**, 233 (1943).
Schwab, F.: Klin. Mbl. Augenheilk. **128**, 257 (1956).
— Wien. klin. Wschr. **70**, 253 (1958).
Seidel, E.: Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **139**, 520 (1938).
— Bericht 52. Vers. d. dtsch. ophthalm. Ges. S. 470, 1938.
Tanaka, T.: Acta Med. Nakasakiensia **1**, 12 (1939); ref. in Zbl. ges. Neurol. Psychiat. **99**, 384 (1941).
Thalhammer, O., u. G. Vogel: Öst. Z. Kinderheilk. **1**, 565 (1956).
Tramer, M.: Lehrbuch d. allg. Kinderpsychiatrie. Basel: Schwabe 1949.
Vaas, J.: Arch. Psychiat. Nervenkr. **111**, 1, 547 (1940).
Veith, G.: Persönliche Mitteilungen.
Vogt, A.: Z. Augenheilk. **84**, 18 (1929).

Dr. I. Jochmus, Universitäts-Kinderklinik, Münster i. W., Robert-Koch-Straße 31,
Dr. H. Jochmus, Universitäts-Augenklinik, Kiel, Hegewischstraße 2

Zeitschrift für Kinderheilkunde 85, 569—582 (1961)

Aus der Kinderklinik (Direktor: Prof. Dr. A. Windorfer) und der Medizinischen Klinik (Direktor: Prof. Dr. N. Henning) der Universität Erlangen

Zur Ätiologie angeborener Herzfehler

Mitteilung einer Beobachtung über gehäuftes Vorkommen von angeborenen Herzfehlern in einer Familie

Von

H. Gutheil und K. Bachmann

Mit 5 Textabbildungen

(Eingegangen am 2. April 1961)

Als Ursache für die Entstehung von angeborenen Herz- und Gefäßmißbildungen kommen genetische und exogene Faktoren in Betracht. Für die Erbbedingtheit sprechen Beobachtungen über das mehrfache Auftreten von angeborenen Herzfehlern in Familien und Sippen sowie entsprechende Untersuchungen bei Zwillingen.

Gänsslen, Lambrecht u. Werner geben 1940 eine Zusammenstellung von 68 bis dahin in der Literatur beschriebenen Familien, in denen bei mehreren Mitgliedern angeborene Herzfehler vorhanden waren. Die für die Frage der Vererbung besonders wertvollen Beobachtungen betreffen Familien, in denen das Leiden durch mehrere Generationen hindurch beobachtet werden konnte (Rezek, Yamada, Ferrannini, Burwinkel). Es wird weiter über das gleichzeitige Vorkommen von Herzfehlern bei Stiefgeschwistern berichtet, also in Familien, in denen ein Elternteil mehrmals geheiratet hat (Strehler; Duckworth; Spraque, Bland u. White; Friedberg). Der Nachweis eines angeborenen Herzfehlers durch mehrere Generationen und in Seitenlinien sowie die mehrfachen Beobachtungen bei Stiefgeschwistern sprechen dabei für einen dominanten Erbgang. Es ließ sich feststellen, daß in vielen Familien eine ganz bestimmte Art oder Kombination von Herzfehlern vererbt wurden (Medvei u. Rösler; Smith; Cooper u. Englenot; Broemser; Kelly). Diese durch Sektionsbefunde gestützten klinischen Beobachtungen zeigen, daß nicht nur die Neigung zu Herzmißbildungen an sich, sondern auch zu ganz bestimmten Herzfehlern erblich bedingt sein kann (Weitz).

Aus neuerer Zeit liegen Familienbeobachtungen an auslesefrei gewonnenen Probandenserien vor von Anderson (1954), Record u. McKeown (1953) und McKeown, McMahon u. Parsons (1953). Die größte Serie von 1188 Probanden mit angeborenen Herzfehlern wurde von Lamy,

Grouchy u. Schweissguth (1957) bearbeitet. Die Autoren haben eine Aufteilung der Kranken nach den einzelnen Herzfehlern vorgenommen. Sie fanden, daß bei der Fallotschen Tetralogie genetische Faktoren wahrscheinlich ohne besondere Bedeutung sind; ebenso beim Ventrikelseptumdefekt. Exogene Ursachen scheinen zu überwiegen beim offenen Ductus Botalli, während bei der isolierten Pulmonalstenose erbliche Faktoren eine bedeutungsvolle Rolle spielen. Für die Entstehung des Vorhofseptumdefektes scheinen genetische und nichtgenetische Faktoren von gleicher Bedeutung zu sein. Haggenmiller, Enders u. Ell konnten in der Zeit von 1954 bis 1957 das gehäufte Auftreten von angeborenen Herzfehlern in einer Familie beobachten. In allen fünf Fällen handelte es sich um intrakardiale Defektbildungen. Matzander beschreibt den Stammbaum einer Familie, in der beide Eltern phänotypisch gesund waren. Von vier Kindern hatten zwei einen angeborenen Herzfehler. Weitere Mitteilungen über das gehäufte Vorkommen von Herzmißbildungen stammen von Carleton u. Abelmann, Davidsen, Seitz u. Baumann und Campbell.

Die mit angeborenen Herzfehlern kombiniert vorkommenden Anomalien betreffen in ihrer Mehrzahl Organe des Mesoderms und Mesenchyms, aus denen auch das Herz und die großen Gefäße hervorgehen. Bei einem Teil dieser Störungen hat sich eine Erblichkeit nachweisen lassen, was die Annahme einer erblichen Bedingtheit der Herzfehler bis zu einem gewissen Grade stützen würde. Angeborene Herzfehler können vorkommen in Kombination mit Katarakt, angeborener Taubheit, Lippen-Kiefer-Gaumenspalte, um die wichtigsten zu nennen; sie sind ein häufiges Symptom der Arachnodaktylie und des Mongolismus. Daß ältere Mütter etwas häufiger Kinder mit angeborenen Herzfehlern haben, ist durch die Korrelation zum Mongolismus bedingt. Ist der angeborene Herzfehler Teilsymptom einer allgemeinen Entwicklungsstörung, entsteht er aus der gleichen Verursachung wie bei der Arachnodaktylie, z. B. durch das gleiche, polyphän wirkende, dominante Gen (v. Verschuer). Auch Jacobi ist der Ansicht, daß Herzfehler auf erblicher Basis entstehen können. Nach den Schätzungen von Bazolli ist sogar bei 10% der kongenitalen Vitien eine Erblichkeit nachzuweisen.

Einen weiteren Aufschluß über die Frage der Erblichkeit von angeborenen Herzfehlern geben uns die planmäßigen Forschungen an auslesefreien Serien von Zwillingen. Uchida u. Rowe haben Untersuchungen bei 26 Zwillingspaaren mit sicherer Ähnlichkeitsdiagnose und einwandfreien klinischen Befunden veröffentlicht. Es handelte sich um 13 eineiige und 13 zweieiige Paare, die ausnahmslos diskordant waren. Weitere Zwillingsbeobachtungen werden von Steinlein, Anderson, Lamy, Grouchy u. Schweissguth, Stecher u. Gedda mitgeteilt. Fuhrmann gibt eine Zusammenstellung von 118 Zwillingsbeobachtungen der Litera-

tur mit angeborenen Herzfehlern: werden nur die Fälle mit gesicherter Diagnose gezählt, so sind von 29 eineiigen Paaren 4 konkordant, von 25 zweieiigen 3 konkordant. FUHRMANN berichtet über eine eigene Beobachtung eines sicheren angeborenen Herzfehlers bei nur einem Partner von eineiigen Zwillingen. Als Ursache kann mit großer Wahrscheinlichkeit ein exogener Entstehungsmechanismus, ein operativer Eingriff in der Frühschwangerschaft angenommen werden. Das Trauma fiel exakt in die kritische Zeit der Organentwicklung. In letzter Zeit haben noch KEUL u. PFLANZ diskordantes Auftreten einer Aortenisthmusstenose bei einem Zwillingspaar beobachtet.

In den letzten 20 Jahren haben sich die Anschauungen über die Entstehungsursachen von Mißbildungen im allgemeinen und der Herz- und Kreislaufmißbildungen im speziellen insofern geändert, als man jetzt mehr und mehr *exogene Faktoren* verantwortlich macht. Durch zahlreiche Untersuchungen und Beobachtungen weiß man, daß der menschliche Keim in seiner Entwicklung durch die verschiedensten Ursachen geschädigt werden kann. Dabei soll die Art der Noxe nicht so ausschlaggebend sein, wie der Zeitpunkt, in dem diese Schädigung einwirkt. Man spricht von der „sensiblen Phase", während der eine Organanlage inneren und äußeren Schädigungen gegenüber empfänglich ist (GOERTTLER). Die empfindlichste Periode des menschlichen Keimes für Störungen in der Entwicklung des Herzens reicht vom 15. bis zum 46. Tag der Embryonalzeit. Im einzelnen ist die Entwicklung der Vorhofscheidewand am 42. Tag, die des Septum interventriculare am 46. Tag abgeschlossen (TÖNDURY). Unter den in Betracht kommenden Faktoren sind zu nennen: Sauerstoffmangel, Viruserkrankungen der Mutter, Mangelernährung, insbesondere Vitaminmangel, hormonelle Störungen, mechanische Ursachen und Strahleneinwirkungen.

Mit der Frage des *Sauerstoffmangels* als Ursache von Mißbildungen haben sich vor allem BÜCHNER und Mitarbeiter in zahlreichen tierexperimentellen Untersuchungen beschäftigt. Je nach dem Zeitpunkt des Einwirkens der Anoxie konnten verschiedene Mißbildungen erzeugt werden. So fand man bei Hühnchenkeimen, die am 4. oder 5. Tag für kurze Zeit unter O_2-Mangel gesetzt worden waren, bei äußerlich normaler Entwicklung Defekte der Herzscheidewand. Ähnliche Ergebnisse erzielten bei ihren Untersuchungen auch SCHELLONG u. DEGENHARDT.

Die Rolle von *Virusinfektionen* der Mutter in der Frühschwangerschaft wurde zuerst von dem Australier GREGG hervorgehoben, der 1941 eine Häufung von Mißbildungen bei Kindern beschrieb, deren Mütter im ersten Drittel der Schwangerschaft an Röteln erkrankt waren. Über dieses als Rubeolen-Embryopathie bekanntgewordene Krankheitsbild sind seither mehrere Mitteilungen in der Literatur vorhanden. FONÓ u. LITTMANN weisen darauf hin, daß Anomalien am Herz- und Gefäßsystem des

Kindes auftreten können, ohne daß die Mutter manifest an Röteln erkrankt war. Es wird für möglich gehalten, daß die Mutter gegen Röteln immun ist, in ihrem Blut aber doch Viren vorhanden sind, die diaplacentar in den kindlichen Organismus gelangen und eine Herzfehlbildung oder andere Organmißbildungen entstehen lassen. Die Tatsache, daß neben den Röteln noch andere Virusinfektionen der Mutter zu Mißbildungen beim Kind führen können, gilt heute als sicher erwiesen. Bis jetzt sind folgende dafür in Frage kommenden Krankheiten bekannt: Masern, Poliomyelitis, Mumps, Varicellen, Herpes zoster und Hepatitis.

Aus der Vielzahl der Untersuchungen, die sich mit einem *Vitaminmangel* in der Schwangerschaft als Ursache von Mißbildungen befassen, seien die von Wilson u. Warkany erwähnt. Durch einen Vitamin A-Mangel konnten bei Ratten Fehlbildungen des Herzens und der großen Gefäße erzeugt werden, die sich mit ähnlichen Mißbildungen beim Menschen vergleichen ließen.

Neuere Untersuchungen von Rübsaamen (1957) zeigen, daß *Störungen der Eieinbettung* eine große Rolle für die Entstehung von Mißbildungen im allgemeinen spielen. In der Anamnese des Schwangerschaftsverlaufes von Müttern, die Kinder mit Herzfehlern geboren hatten, fanden sich häufig hormonale Störungen, Periodenstörungen und vorausgehende Fehlgeburten. Die Placenta zeigte mehrfach Hinweise auf die Eieinbettungsstörung. Die Zufuhr von Nährstoffen und Sauerstoff ist somit unzureichend, was als die primäre Mißbildungsursache angesehen wird (Büchner, Rübsaamen, Schellong).

Von Interesse sind weiter die Untersuchungen von Lamy. Er fand anamnestisch Stürze, chirurgische Eingriffe und andere *Traumen* in den ersten drei Monaten der Gravidität bei Müttern von Kindern mit angeborenen Herzfehlern elfmal häufiger angegeben als in einer Kontrollserie.

Durch starken Gebrauch der *Röntgenstrahlen* und *radioaktiven Substanzen* in der Medizin ist die Strahlenbelastung der Bevölkerung und damit der Frauen erheblich gewachsen. Die radioaktive Strahlung bildet daher sehr wahrscheinlich eine weitere exogene Ursache für die Entstehung von Mißbildungen. Es besteht kein Zweifel, daß gerade in der Entwicklungsphase des Herzens zwischen dem 15. und 46. Tag der Schwangerschaft die Strahlenempfindlichkeit sehr groß ist, so daß in dieser Zeit Fehlbildungen am Herzen und den großen Gefäßen entstehen können.

Nach dem heutigen Stand der Forschung läßt sich in bezug auf die Ätiologie zusammenfassend feststellen, daß angeborene Herzfehler sicher *häufiger durch äußere Ursachen* hervorgerufen werden. Nur für eine Minderheit der Fälle ist eine erbliche Verursachung erwiesen (v. Verschuer). Zudem ist die Zahl der Veröffentlichungen über ein gehäuftes Auftreten von angeborenen Angiokardiopathien relativ klein.

Wir können dazu eine *eigene Beobachtung* über das mehrfache Vorkommen von angeborenen Herzfehlern innerhalb einer Familie mitteilen.

I. Ergebnisse der Sippenuntersuchung

In der Abb. 1 ist der Stammbaum der Familie B. aufgezeichnet. Der Vater, Hans B., 40 Jahre alt (10), leidet an einem angeborenen Herzfehler; er hat zweimal geheiratet. Aus der ersten Ehe mit der Frau R. (9) ist ein

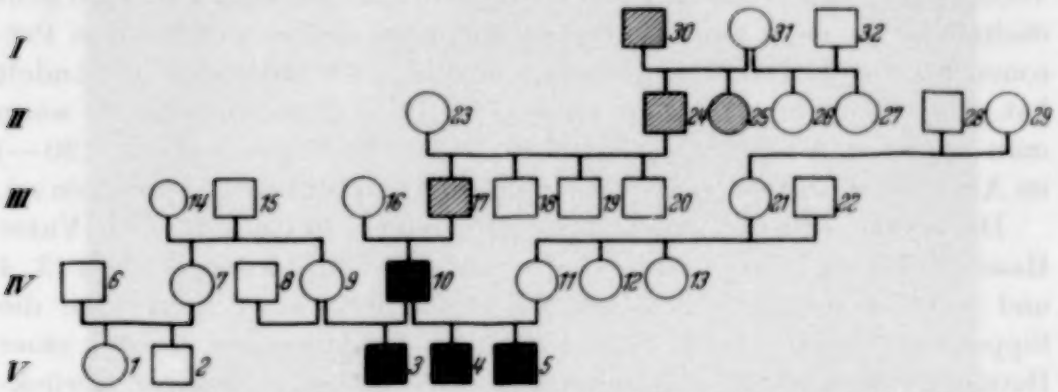


Abb. 1. Stammbaum der Familie B. Erklärung der Zeichen: □ männlich, ○ weiblich, ■ klinisch gesicherte Diagnose eines Herzfehlers, ■ Herzfehler mit großer Wahrscheinlichkeit anzunehmen, □ gesunde Personen. Die römischen Zahlen an der linken Seite geben die jeweilige Generation an

Sohn, Hans B., jetzt 15 Jahre alt (3) hervorgegangen, der ebenfalls einen angeborenen Herzfehler hat. Aus der zweiten Ehe mit der Frau A. (11) stammen zwei Kinder, jetzt 3 und 4½ Jahre alt, (4 u. 5) mit einem angeborenen Herzfehler.

Wegen dieser familiären Häufung von Herzfehlern haben wir die weiteren Familienangehörigen und Verwandten in Hinblick auf eine Herzerkrankung untersucht. Diese Untersuchungen wurden durchgeführt in den Generationen III, IV und V bei den Personen 1—13, 16, 18, 19 und 20. Die Beurteilung der verstorbenen Sippenangehörigen 14, 15, 17 und 21 bis 32 erfolgte nach den übereinstimmenden anamnestischen Angaben der von uns Untersuchten.

In der Ascendenz der ersten und zweiten Ehefrau von Hans B. (10) konnten wir keine Herzkranken finden. Soweit den Untersuchten bekannt, sollen auch in früheren Generationen Herzleiden nicht vorgekommen sein. Der Vater von 10, d. i. der Großvater väterlicherseits der Kinder 3, 4 und 5, in der Sippentafel mit Nr. 17 bezeichnet, ist im Alter von 49 Jahren an den Folgen einer Herzerkrankung verstorben, nachdem seit dem 47. Lebensjahr Wassersucht und Bluthusten bestanden hatten. Seinen Beruf als Metzger und Gastwirt hatte er schon Jahre vor dem Tod wegen körperlicher Leistungsschwäche aufgeben müssen. Er soll nach Auskunft seiner noch lebenden Brüder (18, 19 und 20), die alle herzgesund sind, im Gesicht auffallend blau verfärbt gewesen sein.

In der IV. Generation kann nach den anamnestischen Erhebungen bei 18, 19 und 20 bei deren Vater und Tante (24 u. 25) eine vorzeitig zum Tode führende Herzerkrankung angenommen werden. Während die Mutter von 18, 19 und 20 im Alter von 81 Jahren an Altersschwäche verstarb, erreichte der Vater (24) nur ein Alter von 44 Jahren, und dessen Schwester (25) von nur 39 Jahren. Beide verstarben unter den Zeichen einer Bauchwassersucht, nachdem ihre körperliche Leistungsfähigkeit schon Jahre vorher durch eine Herzerkrankung eingeschränkt gewesen war. Man geht deshalb sicher nicht fehl, wenn man annimmt, daß es sich bei den Personen 24 und 25 ebenfalls um einen angeborenen Herzfehler gehandelt hat. Diese Annahme gewinnt umsomehr an Wahrscheinlichkeit, wenn man erfährt, daß der Großvater von 18, 19 und 20 (V. Generation — 30—) im Alter von 44 Jahren an Bauchwassersucht und Blutsturz verstorben sei.

Das Vorliegen eines angeborenen Herzfehlers gilt nur für den Vater Hans B. (10) und dessen drei Kinder aus zwei verschiedenen Ehen (3, 4 und 5) als gesichert. Unter den Vorfahren des Vaters verstarben die Sippenangehörigen 17, 24, 25 und 30 unter den klinischen Zeichen einer Herzinsuffizienz (Ödeme, Hämoptoe), so daß bei gleichzeitiger Berücksichtigung des erreichten niederen Lebensalters ein angeborenes Herzleiden angenommen werden kann.

II. Klinische Untersuchungsergebnisse

Im Folgenden werden die Krankheitsbefunde des Vaters, Hans B. (10), und seiner drei Kinder, Hans B. (3), Ernst B. (4) und Herbert B. (5) im einzelnen beschrieben:

1. Hans B., 40 Jahre alt. Er ist erstmals 1948 in die Klinik aufgenommen worden. Anamnestisch war im Alter von 6 Jahren anläßlich einer Schuluntersuchung ein angeborener Herzfehler festgestellt worden. Mit 22 Jahren war zum erstenmal eine schwere Hämoptoe aufgetreten. Die klinische Symptomatologie während des Klinikaufenthaltes 1948 entsprach dem Bild einer Endocarditis lenta auf der Basis eines angeborenen Herzfehlers. Es bestand eine mäßige allseitige Herzvergrößerung, auskultatorisch ein holosystolisches und kurzdauerndes protodiastolisches Geräusch mit Punctum maximum über dem 2. ICR links parasternal.

1959 erfolgte die zweite Klinikaufnahme wegen einer Arthritis des rechten Kniegelenkes. Bei der Untersuchung fand sich eine deutliche, unter Belastung stärker werdende Akrocyanose mit Trommelschlegelfingern und -zehen. Bei körperlicher Anstrengung trat eine Belastungsdyspnoe und Tachypnoe in Erscheinung. Manifeste kardiale Dekompensationszeichen waren nicht vorhanden. Der Blutdruck betrug bei einer Bradyarrhythmia absoluta 125/75 mm Hg. Am Thorax war über dem 2. und 3. ICR links vom Sternum systolisches Schwirren zu tasten. Das Herz war röntgenologisch allseitig vergrößert (Abb. 2a). Auskultatorisch und phonokardiographisch konnten der 1. und 2. Herzton abgegrenzt werden. Die gesamte Systole war von einem spindelförmigen Geräusch ausgefüllt, dessen Maximum in der Mesosystole lag. Das Geräusch war über allen Auskultationspunkten zu hören, mit Punctum maximum im 2. ICR links parasternal; es wurde in die linke Axilla und nach dem Rücken fortgeleitet. Dem 2. Herzton folgte ein 3. Ton mit einem Intervall von 0,08 sec. Im linkstypischen Elektrokardiogramm fanden sich bei einer

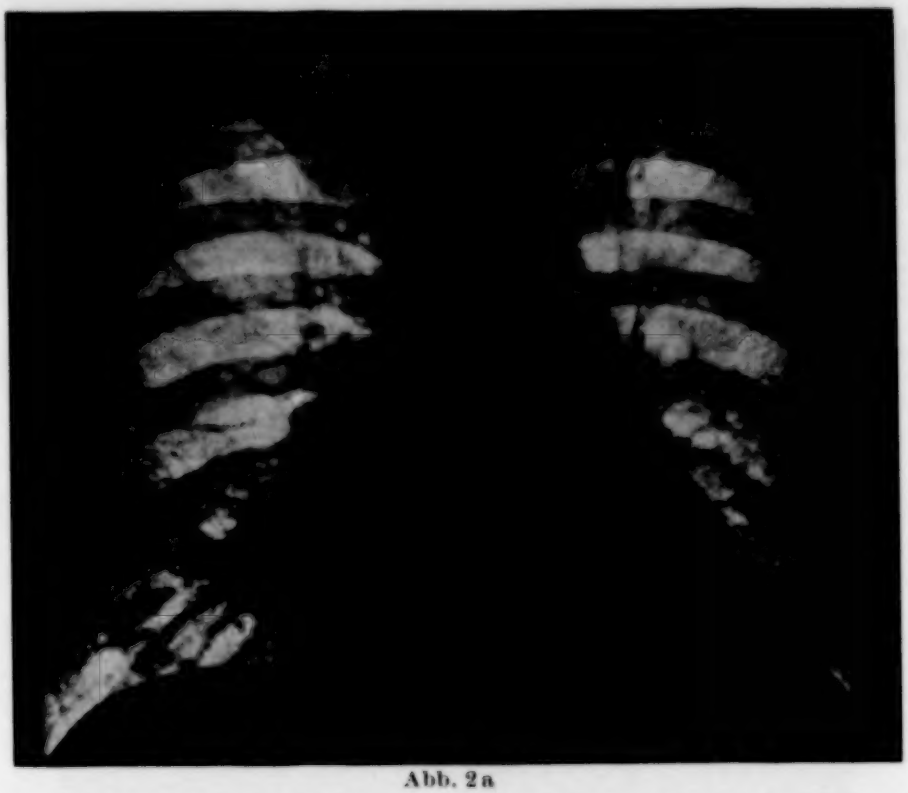
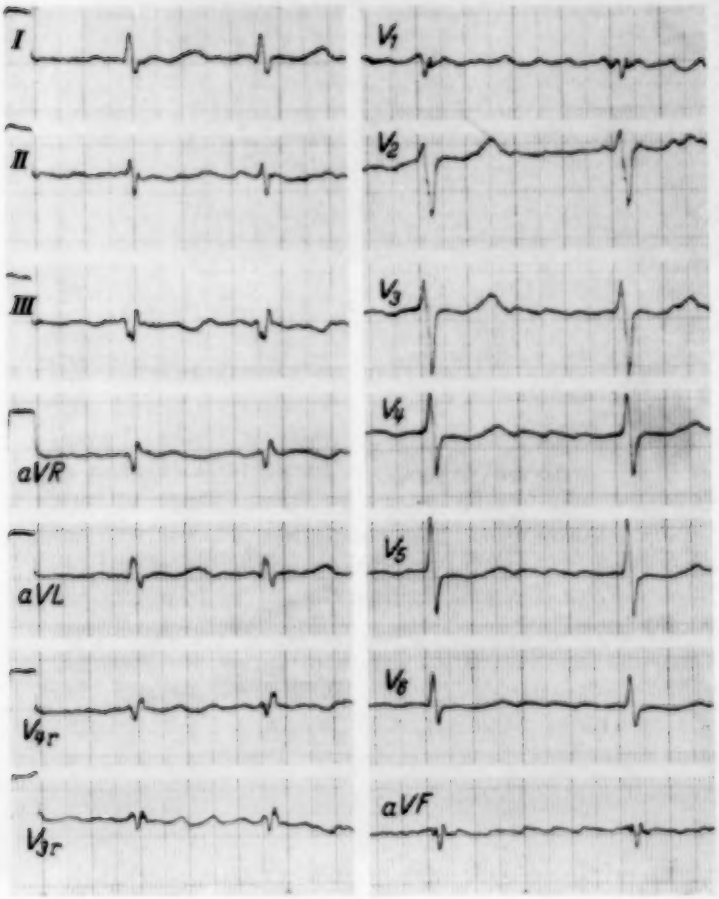


Abb. 2a



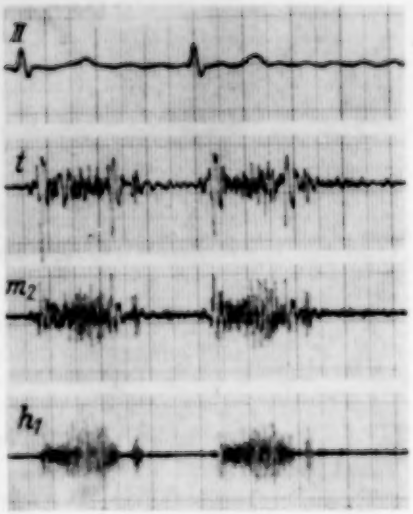


Abb. 2b

Abb. 2. a Röntgenaufnahme Thorax von Hans B., Vater (10). b EKG und Phonokardiogramm vom gleichen Patienten. EKG: Standard-Goldberger-Brustwandableitungen V_{9r}–V_6. Phonokardiogramm: Ableitungspunkt 2. ICR links. EKG = Abl. *II*, Frequenzen t, m_2, h_1

absoluten Arrhythmie mit Vorhofflimmern vereinzelt ventriculäre Extrasystolen, eine rechtsventriculäre Leitungsstörung und eine geringe Verbreiterung der Übergangszone nach links. In den linkspräcordialen Brustwandableitungen zeigten sich geringe ST-Senkungen und Abflachungen der T-Zacken als Ausdruck einer mäßigen Myokardfunktionsstörung (EKG und Phonokardiogramm Abb. 2b).

Abb. 3a

Abb. 3. a Röntgenaufnahme Thorax von Hans B., Kind (3). — b EKG und Phonokardiogramm vom gleichen Patienten. EKG: Standard-Goldberger-Brustwandableitungen V_1–V_6. Phonokardiogramm: Ableitungspunkt 3. ICR links. EKG-Abl. *II*, Frequenzen t, m_1, m_2, h_1 (Zwischen h_1 und den übrigen Ableitungen keine Synchronisation)

Durch weitere kreislaufdiagnostische Untersuchungen konnte ein Rechts-Links-Shunt gesichert werden. Bei Registrierung der arteriellen Sauerstoffsättigung in Ruhe traten erhebliche Sättigungsschwankungen auf, die durch Beatmen mit reinem Sauerstoff nicht beseitigt werden konnten. Unter körperlicher Belastung am Fahrradergometer verstärkte sich die arterielle Hypoxämie. Absolut beweisend für den Rechts-Links-Shunt war die paradoxe Hypoxämie unter Hyperventilation, ein Symptom, das als Kriterium einer Kurzschlußverbindung mit Rechts-Links-Shunt bisher noch nicht beschrieben worden ist. Die Erscheinungszeit des peripher injizierten Farbstoffs (Geigy Blau 536 med) war mit 5,7 sec verkürzt, ein Befund, der nur durch die Annahme eines Rechts-Links-Shunts mit vorzeitigem Übertritt des Farbstoffs vom venösen in das arterielle System erklärt werden konnte.

Auf Grund dieser Untersuchungsergebnisse wurde ein *angeborener Herzfehler* mit *Rechts-Links-Shunt* und ein *Mitralvitium* diagnostiziert. Bei dem angeborenen Fehler handelt es sich mit großer Wahrscheinlich-

keit um einen *isolierten Ventrikelseptumdefekt*. Ein Vorhofseptumdefekt oder eine Fallotsche Tri-Tetra- oder Pentalogie konnten nach dem EKG-Befund weitgehend ausgeschlossen werden. Gegen einen offenen Ductus

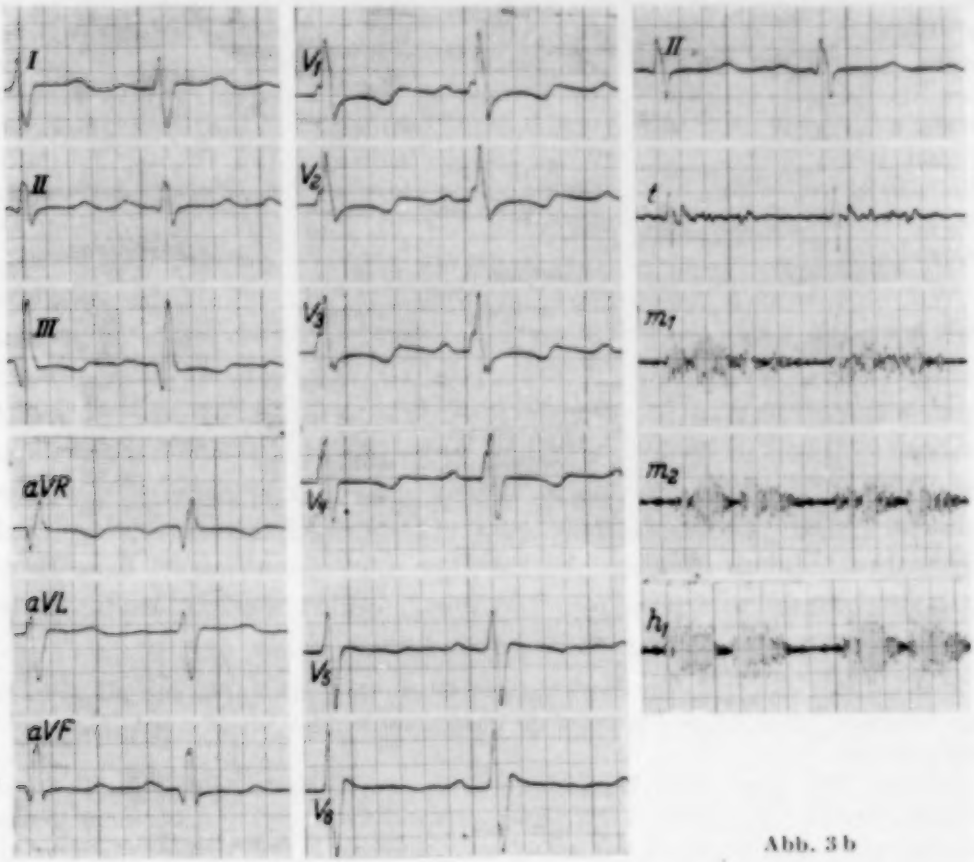


Abb. 3 b

Botalli sprach bei bestehendem Rechts-Links-Shunt die gleichmäßige Cyanose an oberen und unteren Extremitäten und die Ausbildung von Trommelschlegelfingern und -zehen. Eine Sicherung der Befunde durch die Herzkatheterisierung war nicht möglich, da der Patient die Durchführung dieser Untersuchung ablehnte.

2. *Hans B., 15 Jahre alt*, ist der einzige Sohn aus erster Ehe. Er hat bisher keine ernsteren Erkrankungen durchgemacht. Es wird angegeben, daß das Herz manchmal unregelmäßig schlagen würde. Bei körperlicher Betätigung tritt Atemnot auf, die Lippen werden bläulich verfärbt.

Befund: Der Junge ist in seiner körperlichen Entwicklung zurückgeblieben. Nach dem Somatogramm weist er die Länge eines 13jährigen und das Gewicht eines 11½jährigen Kindes auf. Lippen und Wangen sind livide verfärbt. Uhrglasnägel oder Trommelschlegelfinger sind nicht vorhanden. Am Thorax links parasternal ist über eine größere Fläche die Herzaktion sicht- und fühlbar. Im 3. und 4. ICR links ist Schwirren tastbar. Das Herz ist perkutorisch nach beiden Seiten verbreitert. Auskultatorisch ist der 1. Ton verstärkt, anschließend hört man ein lautes, rauhes systolisches, sowie ein weiches, protodiastolisches Geräusch über allen Ostien, vor allem im 2.—4. ICR links, das über die vordere Brustwand, in

die Carotiden und leise nach dem Rücken fortgeleitet wird. Blutdruck am rechten Arm 115/50 mm Hg; die Femoralispulse sind beiderseits tastbar. Röntgenologisch ist das Herz nach beiden Seiten verbreitert, der Pulmonalbogen springt stark vor, die Lungenzeichnung ist deutlich vermehrt. Bei der Durchleuchtung zeigen sich ausgeprägte Pulsationen im Bereich des Pulmonalbogens und der Hilusgefäße (Hilustanz) (Abb. 3a). Im 1. schrägen Durchmesser ist der Retrokardial- und der Retrosternalraum eingeengt. Im Elektrokardiogramm sind Zeichen einer Rechtshypertrophie mit Rechtsverspätung als Ausdruck einer Volumenüberlastung der rechten Kammer nachweisbar, die P-Zacken in der Ableitung V_1 und V_2 sind in Richtung eines P-dextrocardiale verändert. Im Phonokardiogramm stellt sich ein systolisches, spindelförmiges, hochfrequentes Geräusch dar, das vor dem 2. Ton endet. Im Anschluß an diesen findet sich ein protodiastolisches Decrescendogeräusch (Abb. 3b).

Wir stellten auf Grund der Untersuchungsergebnisse die Diagnose eines *hochsitzenden Ventrikelseptumdefektes* mit Hypertrophie der rechten Kammer. Hämodynamisch handelt es sich um das Bild eines *Eisenmenger-Syndroms*. Dafür würde auch sprechen, daß die jetzt vorhandene leichte Cyanose sich erst in letzter Zeit entwickelte und früher nicht nachweisbar war. Das auskultatorisch und phonokardiographisch nachgewiesene diastolische Geräusch spricht bei der relativ großen Blutdruckamplitude sehr wahrscheinlich für eine gleichzeitige *Aorteninsuffizienz*. Eine Herzkatheterisierung konnte bisher nicht durchgeführt werden, da die Eltern ihr Einverständnis hierzu nicht gegeben haben.

3. *Ernst B.* Das 4½ Jahre alte Kind ist bisher gut gediehen. Es soll als Säugling beim Schreien blaue Lippen bekommen haben; außerdem hat es häufig Bronchitis durchgemacht.

Befund: Die körperliche Entwicklung ist normal. Es besteht keine Cyanose, Uhrglasnägel oder Trommelschlegelfinger sind nicht vorhanden. Über dem Herzen hört man über allen Ostien mit Punctum maximum im 3. ICR links parasternal ein leises, konstantes systolisches Geräusch. Der 2. Ton ist verstärkt, nicht gespalten. Die Femoralispulse sind beiderseits tastbar. Röntgenologisch ist das Herz nach links etwas vergrößert, der Pulmonalbogen ist gering prominent. Die Lungenzeichnung erscheint vermehrt. Bei der Durchleuchtung ist im 1. schrägen Durchmesser der Retrokardialraum eingeengt (Abb. 4a). Im Elektrokardiogramm besteht ein Linkstyp mit den Zeichen eines rudimentären Rechtsschenkelblockes. Im Phonokardiogramm stellt sich bei Ableitung über dem 3. ICR links ein kurzes, hochfrequentes systolisches Geräusch von relativ niederer Amplitude dar (Abb. 4b).

Wir stellten auf Grund der Untersuchungsbefunde bei diesem Kind die Diagnose eines *Ventrikelseptumdefektes*. Jedenfalls handelt es sich sicherlich um einen kleinen, hämodynamisch zur Zeit wenig wirksamen Defekt. Die Herzkatheterisierung konnte in diesem Fall ebenfalls nicht durchgeführt werden.

4. *Herbert B.* 3jähriges Kind aus zweiter Ehe, das bisher normal gediehen ist. Während der ersten Lebensmonate wurden beim Schreien blaue Lippen beobachtet. Vor einem halben Jahr hat das Kind eine Bronchitis gehabt. Es besteht eine Unterlänge von 2 cm und ein Untergewicht von 1,5 kg. Das Kind ist nicht cyanotisch, Uhrglasnägel oder Trommelschlegelfinger sind nicht vorhanden. Über dem Herzen hört man ein lautes systolisches Geräusch von rauhem Klangcharakter mit Punctum

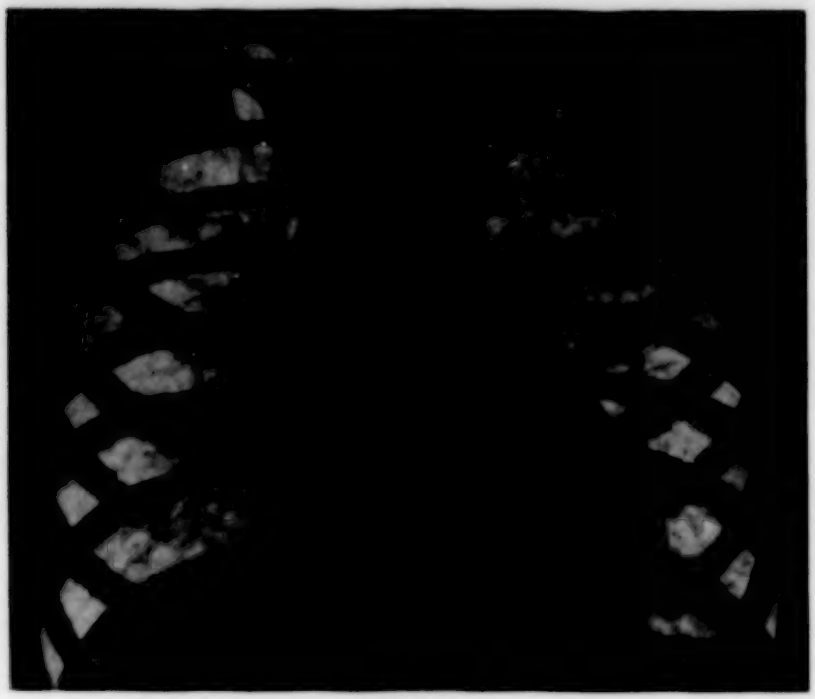


Abb. 4a

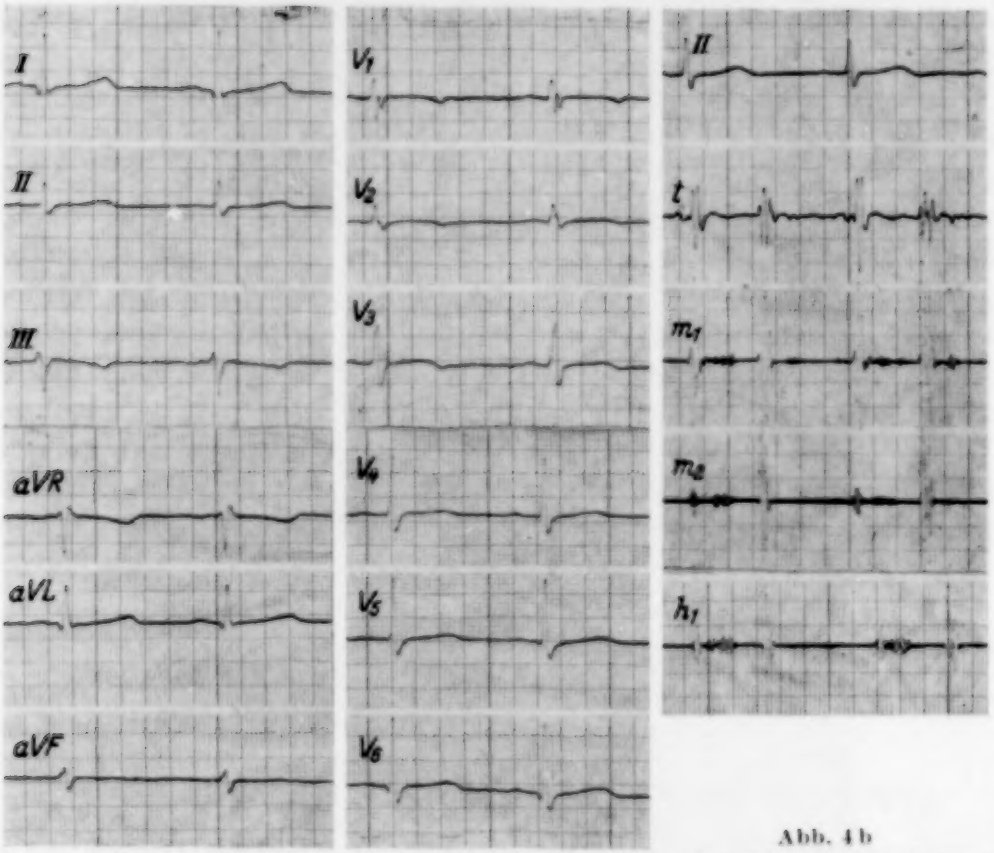


Abb. 4b

Abb. 4. a Röntgenaufnahme Thorax von Ernst B. (4). — b EKG und Phonokardiogramm vom gleichen Patienten. EKG: Standard-Goldberger-Brustwandableitungen V_1–V_6. Phonokardiogramm: Ableitungspunkt 3. ICR links EKG-Abl. *II*, Frequenzen *t*, m_1, m_2, h_1 (Zwischen h_1 und den übrigen Ableitungen keine Synchronisation)

Abb. 5a

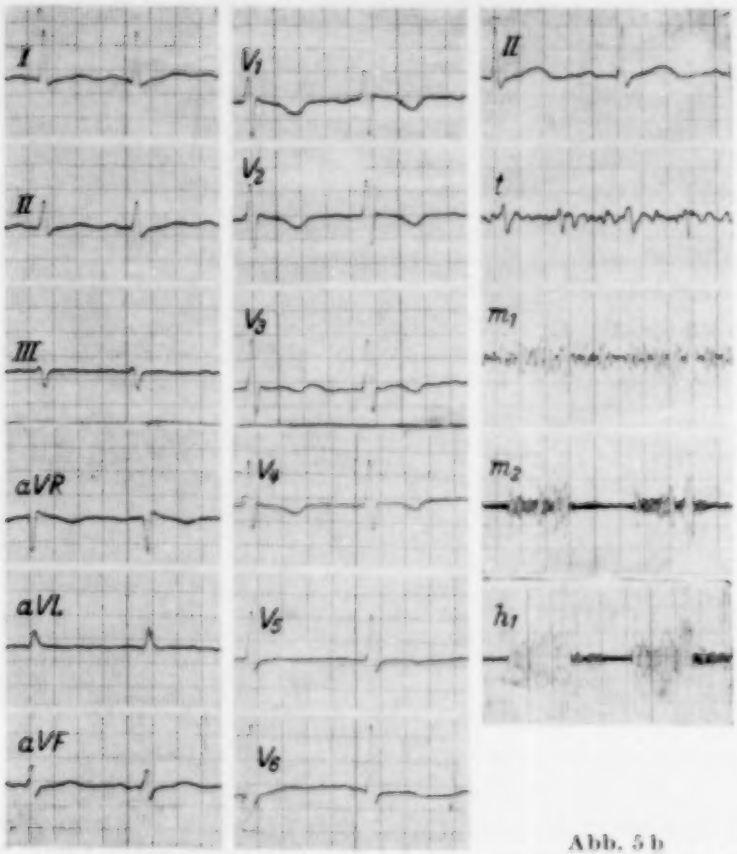


Abb. 5b

Abb. 5. a Röntgenaufnahme Thorax von Herbert B. (5). — b EKG und Phonokardiogramm vom gleichen Patienten. EKG: Standard-Goldberger-Brustwandableitungen V_1–V_6. Phonokardiogramm: Ableitungspunkt 3. ICR links EKG-Abl. *II*, Frequenzen *t*, m_1 m_2, h_1. (Zwischen h_1 und den übrigen Ableitungen keine Synchronisation)

maximum im 3. und 4. ICR links parasternal. Der 2. Ton ist betont. Femoralispulse beiderseits tastbar. Röntgenologisch ist das Herz gering nach links verbreitert; der Pulmonalbogen erscheint ausgefüllt. Die Lungenzeichnung ist normal. Bei der Durchleuchtung sind keine Vergrößerungen einzelner Herzteile zu erkennen (Abb. 5a). Im Elektrokardiogramm findet sich ein Linkstyp. Bis auf die in Ableitung V_6 noch sehr flachen T-Zacken ist der Befund normal. Im Phonokardiogramm stellt sich ein holosystolisches Geräusch vorwiegend hoher Frequenzen dar, der 2. Ton ist verstärkt; im Anschluß zeigt sich ein kurzes Protodiastolicum (Abb. 5b).

Die Untersuchungsbefunde mit dem relativ lauten systolischen Geräusch und der geringen Herzvergrößerung sprechen auch in diesem Fall mit großer Wahrscheinlichkeit für einen *Ventrikelseptumdefekt*. Die Herzkatheterisierung wurde in diesem Fall aus den erwähnten Gründen ebenfalls bisher nicht durchgeführt.

Zusammenfassung

Wir haben durch unsere Untersuchungen in einer Familie bei dem *Vater und den drei Kindern aus zwei verschiedenen Ehen* das Vorliegen eines *angeborenen Herzfehlers* feststellen können. Nachdem äußere Faktoren für die Entstehung weitgehend ausgeschlossen werden konnten, muß eine *Erblichkeit* angenommen werden. In allen vier Fällen handelt es sich um *intrakardiale Defektbildungen* und zwar mit größter Wahrscheinlichkeit um einen *Kammerseptumdefekt*. Dieser Befund steht in Übereinstimmung mit der Ansicht anderer Autoren, wonach nicht nur der Herzfehler an sich, sondern eine ganz bestimmte Art von Herz- und Gefäßanomalien vererbt werden kann. Bei unseren genetischen Betrachtungen fällt weiter auf, daß Herzerkrankungen ausschließlich in der väterlichen Linie vorkommen, wenn man einige Generationen zurückverfolgt. Mit Ausnahme eines Falles sind immer nur die männlichen Mitglieder einer Familie betroffen. Wenn man berücksichtigt, daß alle diese Herzkranken in relativ jungem Alter unter den Zeichen einer Herzinsuffizienz gestorben sind, ist man zu der Annahme berechtigt, daß es sich um angeborene Herzfehler gehandelt haben muß.

Der Nachweis eines angeborenen Herzfehlers durch mehrere Generationen in Seitenlinien und bei Stiefgeschwistern spricht bei den von uns gemachten Beobachtungen für einen *dominanten Erbgang*.

Literatur

Anderson, R. C.: Pediatrics **14**, 143 (1954).
Bazolli, G.: Romagna med. **6**, 325 (1954).
Broemser, K.: Inaug.-Diss. München 1898.
Büchner, F.: Med. Klin. **1952**, 605
— H. Rübsaamen u. G. Rothweiler: Naturwissenschaften **38**, 142 (1951).
Bühler, U.: Ann. paediat. Basel **192**, 257—281 (1959).
Burwinkel, O.: Berl. Klin. Wschr. **1**, 968 (1900).
Campbell, M.: Brit. Heart J. **21**, 65—80 (1959).
— and M. Turner-Warwick: Brit. Heart J. **18**, 393 (1956).

Carleton, R. A., W. H. Abelmann and E. W. Hancock: New Engl. J. Med. **259**, 1237 (1958).
Cooper, G., u. Englenot: zit. n. Gänsslen, Lambrecht u. Werner.
Degenhardt, K. H.: Acta genet. (Basel) **6**, 246 (1956).
Duckworth, D.: Lancet **2**, 876 (1911).
Ferrannini, L.: Zbl. inn. Med. **24**, 153 (1903).
Fonó, R., u. J. Littmann: Die kongenitalen Fehler des Herzens und der großen Gefäße. Leipzig: Barth 1957.
Friedberg, H.: Die angeborenen Krankheiten des Herzens und der großen Gefäße. Leipzig: Engelmann 1844.
Fuhrmann, W.: Z. menschl. Vererb.- u. Konstit.-Lehre **34**, 563—568 (1958).
Gänsslen, M., K. Lambrecht u. M. Werner: In Handbuch der Erbbiol. des Menschen von G. Just, Bd. IV/I, S. 193. Berlin: Springer 1940.
Gedda, L.: Acta Genet. med. (Roma) **6**, 121 (1957).
Goerttler, K.: Beitr. path. Anat. **115**, 33—56 (1955).
Gregg, M.: Trans. ophthal. Soc. Aust. **3**, 35 (1947).
Davidsen, H. G.: Acta med. scand. **160**, 447—454 (1958).
Haggenmiller, W., J. Enders u. O. Ell: Z. Kreisl.-Forsch. **13/14**, 658 (1959).
— — — Ärztl. Prax. **8**, 235—256 (1959).
Hofmeier, K.: Die Bedeutung der Erbanlagen für die Kinderheilkunde. Stuttgart: Enke 1938.
Jakobi, J.: Med. Klin. **1951**, 1016
Kelly, E.: Trans path. Soc. Lond. **22**, 92 (1871).
McKeown, T., B. McMahon and C. G. Parsons: Brit. Heart J. **15**, 273 (1953).
Keul, W., u. M. Pflanz: Z. menschl. Vererb- u. Konstit.-Lehre **35**, 71—76 (1959).
Lamy, M., J. de Grouchy and O. Schweisguth: Amer. J. hum. Genet. **9**, 17 (1957).
— u. O. Schweisguth: Ann. paediat. (Basel) **171**, 245 (1948).
Matzander, U.: Thoraxchirurgie **5**, 356—363 (1958).
Medvei, C. V., u. H. Rösler: Z. Klin. Med. **119**, 527—540 (1932).
Record, R. G., and T. McKeown: Brit. Heart J. **15**, 376 (1953).
Rezek: Allgem. Wien. med. Z. **12**, 338 (1877).
Rübsaamen, H.: 23. Jahrestagg. Dtsch. Ges. Kreisl.-Forsch., Bad Nauheim 1957.
Schellong, G.: Beitr. path. Anat. **114**, 212—243 (1954).
Seitz, R., u. H. Baumann: Z. Kreisl.-Forsch. **27**, 13—18 (1935).
Smith, J.: Proc. nyo. Soc. Med. **24**, 323—326 (1931).
Spraque, H. B., E. F. Bland and P. D. White: Amer. J. Dis. Child. **41**, 877 (1931).
Stecher, R. M.: Amer. J. hum. Genet. **9**, 218 (1957).
Steinlein, A.: Mschr. Kinderheilk. **100**, 139 (1952).
Strehler: III. Bunte Blätter, med. Korresp. bl. Bayr. Ärzte, **1849**, 311.
Töndury, G.: Münch. med. Wschr. **1955**, 1009.
— 23. Jahrestagg. Dtsch. Ges. Kreisl.-Forsch., Bad Nauheim 1957.
Uchida, I. A., and R. D. Rowe: Amer. J. hum. Genet. **9**, 133 (1957).
Verschuer, O. v.: Genetik des Menschen. München-Berlin: Urban & Schwarzenberg 1959.
Weitz, W.: Die Vererbung innerer Krankheiten. Stuttgart: Enke 1936.
Wilson, J. E., and J. Warkany: Amer. J. Anat. **85**, 113 (1949).
Yamada, T.: zit. n. Gänsslen, Lambrecht u. Werner.

Dr. H. Gutheil, Universitäts-Kinderklinik, Erlangen, Loschgestraße 15,
Dr. K. Bachmann, Medizinische Universitätsklinik, Erlangen, Krankenhausstraße 12

Seit Generationen gedeihen Kinder prächtig

MIT

SOXHLET-ZUCKER

weil dieser von Prof. Dr. von Soxhlet entwickelte Nährzucker — ein Dextrin-Maltosezucker — nicht gärt und zuverlässig Durchfälle verhütet.

weil eine Nahrung mit SOXHLETZUCKER sich dem Gesundheitszustand jedes Kindes gut anpassen läßt.

weil diese leicht zu bereitende und bekömmliche Säuglingsnahrung preisgünstiger ist als jede Fertignahrung und größte Sicherheit bietet.

Darum für gesunde und kranke Säuglinge den in Dauer- und Heilnahrungen millionenfach bewährten SOXHLETZUCKER.

Proben senden wir Ihnen gern

SOXHLET G.m.b.H., Berlin-Spandau, Staakener Str. 28

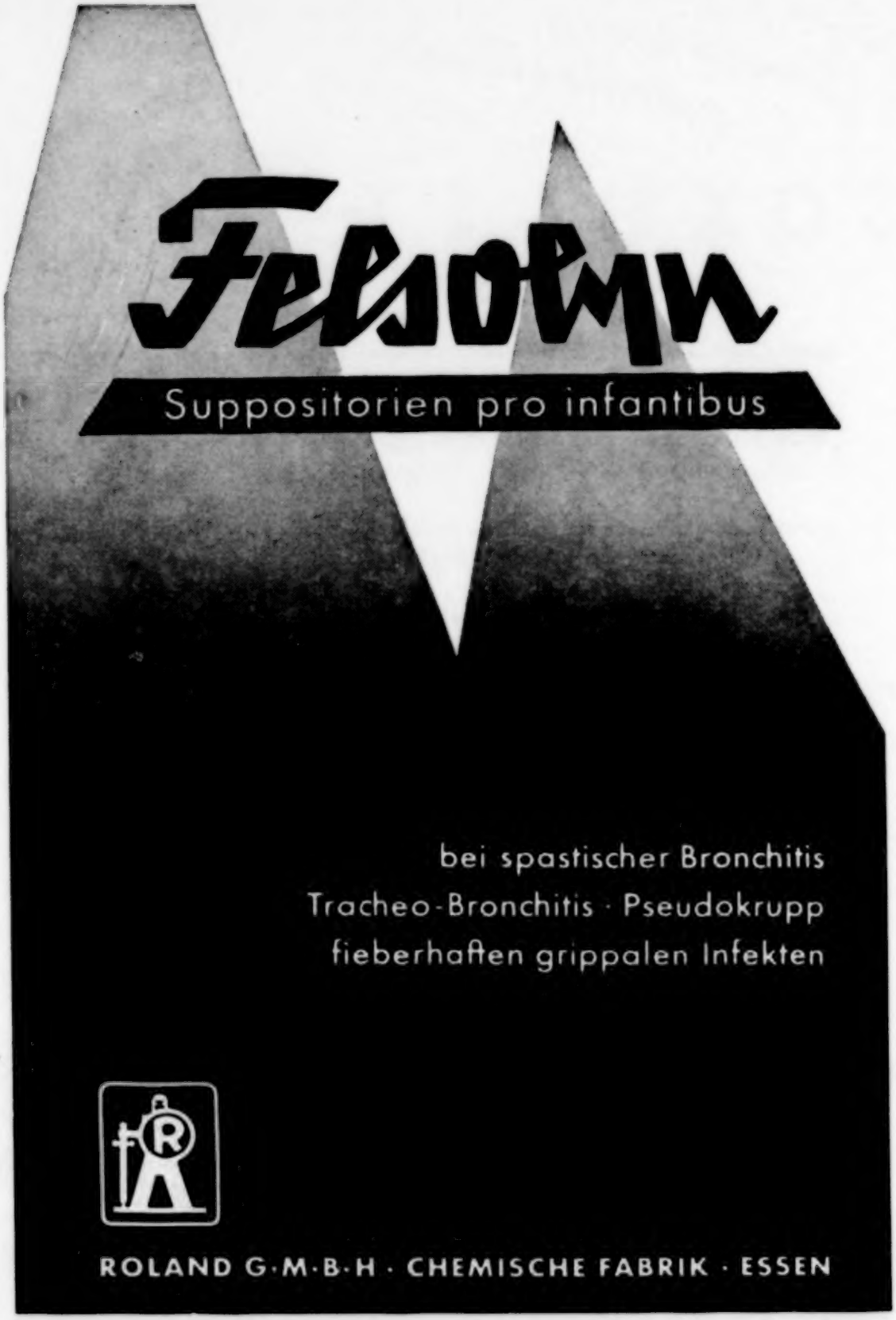
Kinderarzt
Dr. Schede's Kindersanatorium
„Klaus-Andreas-Heim"
(17 b) Ühlingen, Breitwiesenhof, südl. Hochschwarzw. 659—950 m.
35 Kd. 0—13 J., Unterricht.
StÄnd. kinderfachärztl. Betreuung i. Haus. Hallenschwimmbad

Schlechte Laune – bessere Laune – – – – – – – – beste Laune!

ja, das ist **NUK**

aus dem Hause

HANSEATISCHE Fromms GUMMIWARENFABRIK BREMEN



Der Inlandsauflage dieses Heftes liegt je ein Prospekt bei von den Firmen Dr. Mann, Berlin; Töpfer GmbH., Dietmannsried/Allg., und Georg Thieme Verlag, Stuttgart

Verantwortlich für den Anzeigenteil: Günter Holtz, Berlin-Wilmersdorf, Heidelberger Platz 3. Druck J. P. Peter, Gebr. Holstein, Rothenburg ob der Tauber. — Springer-Verlag, Berlin · Göttingen · Heidelberg. — Printed in Germany